

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 31/519, 31/428, 31/454, 31/4439, 31/496, 31/551, A61P 9/10		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/41697
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	20. Juli 2000 (20.07.00)
(21) Internationales Aktenzeichen:	PCT/EP99/10275		
(22) Internationales Anmeldedatum:	22. Dezember 1999 (22.12.99)		
(30) Prioritätsdaten:	199 00 544.3 11. Januar 1999 (11.01.99) DE		
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).		(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).	
(72) Erfinder; und	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).		
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STEINER, Gerd [DE/DE]; Oberer Waldweg 1, D-67281 Kirchheim (DE). SCHELL-HAAS, Kurt [DE/DE]; Tannenstrasse 5, D-67067 Ludwigshafen (DE). LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; Häuserstr. 15, D-69115 Heidelberg (DE). HOLZENKAMP, Uta [DE/DE]; St. Georges Str. 7, D-67245 Lamsheim (DE). STARCK, Dorothea [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Str. 31, D-67059 Ludwigshafen (DE). SZABO, Laszlo [DE/DE]; Buchenweg 38, D-69221 Dossenheim (DE). EMLING, Franz [DE/DE]; Limesstr. 2, D-67065 Ludwigshafen (DE). GARCIA-LADONA, Francisco Javier [ES/DE]; Raiffeisenstr. 9, D-76870 Kandel (DE). HOFMANN, Hans-Peter [DE/DE]; Untere Hart 12, D-67117 Limburg-		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	
(54) Title: UTILISATION OF 2-SUBSTITUTED 1,2-BENZISOTHIAZOLE DERIVATIVES AND 3-SUBSTITUTED TETRAHYDROPYRIDOPYRIMIDINONE DERIVATIVES FOR THE PROPHYLAXIS AND THERAPY OF CEREBRAL ISCHAEMIA			
(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 2-SUBSTITUIERTEN 1,2-BENZISOTHIAZOL-DERIVATEN UND VON 3-SUBSTITUIERTEN TETRAHYDROPYRIDOPYRIMIDINON-DERIVATEN ZUR PROPHYLAXE UND THERAPIE DER ZEREBRALEN ISCHÄMIE			
(57) Abstract			
The invention relates to the utilisation of compounds of formula (I) wherein the substituents have the meanings given in the description. The invention also relates to the salts thereof comprising pharmacologically compatible acids for producing medicaments for the prophylaxis and therapy of cerebral ischaemia and strokes.		<p style="text-align: center;">N—A—B—Ar (I)</p>	
(57) Zusammenfassung			
Verwendung von Verbindungen der Formel (I), worin die Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Salze mit pharmakologisch verträglichen Säuren zur Herstellung von Medikamenten zur Prophylaxe und Therapie von zerebraler Ischämie und Schlaganfall.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

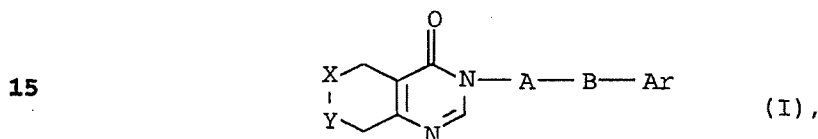
AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

VERWENDUNG VON 2-SUBSTITUIERTEN 1,2-BENZISOTHIAZOL-DERIVATEN UND VON 3-SUBSTITUIERTEN TETRAHYDROPYRIDOPYRIMIDINON-DERIVATEN ZUR PROPHYLAXE UND THERAPIE DER ZEREBRALEN ISCHÄMIE

5 Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Prophylaxe und Therapie der zerebralen Ischämie

10 In DE 19747063.7 werden 3-substituierte Tetrahydropyridopyrimidinon-Derivate der Formel I beschrieben,



worin

20 einer der beiden Reste X, Y für CH₂ und der andere für NR¹ steht,

R¹ für Wasserstoff, (C₁₋₆) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, CO-(C₁₋₄)-Alkyl, CO₂tBu, CO-Aryl und einen Phenylalkyl-C₁-C₄-Rest, der seinerseits am Aromaten durch F, Cl, Br, I, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Cyano oder Nitro substituiert sein kann, steht,

25

A für verzweigtes oder unverzweigtes (C₁₋₁₀)-Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes (C₂₋₁₀)-Alkylen steht, das wenigstens eine Gruppe Z umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR², Cyclopropyl, CHOH, einer Doppel- oder einer Dreifachbindung,

30

R² für Wasserstoff und C₁-C₄ Alkyl steht,

35

B für 4-Piperidin, 4-Tetrahydro-1,2,3,6 pyridin, 4-Piperazin und die entsprechenden um eine Methylengruppe vergrößerten Ringverbindungen steht, wobei die Verknüpfung zu A über ein N-Atom von B erfolgt und

40

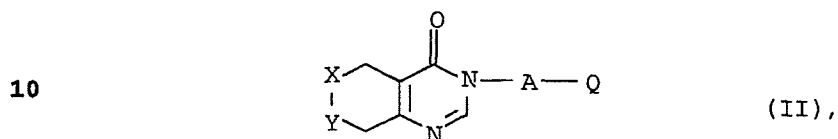
Ar für Phenyl, das gegebenenfalls durch (C₁₋₆) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, O-(C₁₋₆)-Alkyl verzweigt oder unverzweigt, OH, F, Cl, Br, I, Trifluormethyl, NR₂², CO₂R₂², Cyano oder Phenyl substituiert ist, Tetralin, Indan, höherkondensierte Aromaten wie Naphthalin, das gegebenenfalls durch (C₁₋₄)-Alkyl oder O(C₁₋₄)-Alkyl substituiert ist, Anthracen oder 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen mit 1 bis 2 Hetero-

45

2

atomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O und N, die noch mit weiteren aromatischen Resten anelliert sein können, steht.

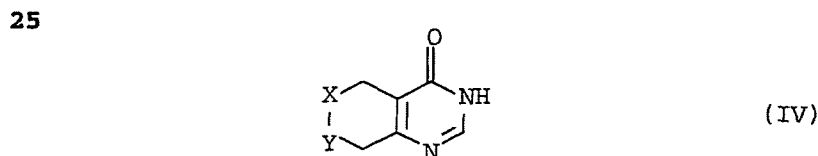
5 Diese Verbindungen der Formel I lassen sich herstellen, indem man eine Verbindung der Formel II,



in der A, X und Y die oben angegebene Bedeutung haben und Q für eine abspaltbare Gruppe (z. B. Cl, Br, I, Alkansulfonyloxy oder
15 Arylsulfonyloxy) steht, mit einer Verbindung der Formel III,



worin B und Ar die oben angegebene Bedeutung haben, in an sich
20 bekannter Weise umgesetzt und die so erhaltene Verbindung gegebenenfalls in das Säureadditionssalz einer physiologisch verträglichen Säure überführt. Es ist ebenfalls möglich, eine Verbindung der Formel IV

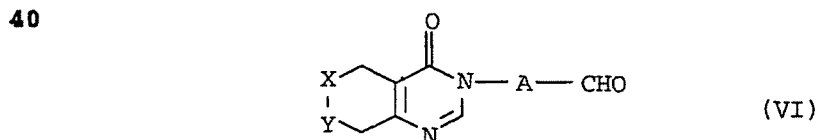


30 mit einer Verbindung der Formel V



35 in an sich bekannter Weise umzusetzen.

Eine weitere Synthesevariante stellt die Verknüpfung einer Verbindung der Formel VI



45 mit einer Verbindung der Formel III durch eine an sich bekannte reduktive Aminierung dar.

Die Synthese von Verbindungen der Formel III kann erfolgen durch

1. Verknüpfung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII

5 W-B¹ (VII)

wobei B¹ für Piperazin oder Homopiperazin und W für Wasserstoff oder eine der üblichen Aminoschutzgruppen (wie z.B. Boc oder Cbz) steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII

P-Ar (VIII),

15 wobei P für $B(OH)_2$, SnR_3 , OTf, Br, Cl, oder I und R für C_1 - C_4 -Alkyl steht, in bekannter Weise umgesetzt; oder

2. die Verknüpfung von Verbindungen der allgemeinen Formel IX

20 W-B²-P¹ (IX),

25 wobei B² für 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin und die entsprechenden um eine Methylengruppe vergrößerten Ringverbindungen und P¹ für Cl, Br, I, SnR₃ - wobei R für C₁-C₄-Alkyl steht - , Otf steht mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X

$$\text{P-Ar} \quad (\text{X}),$$

30 wobei W, P und Ar jeweils die oben genannte Bedeutung besitzen und die Umsetzungen nach bekannten Verfahren erfolgen, wie z.B. beschrieben in

35 S.L. Buchwald et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7215,
J.F. Hartwig et al. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3604 ,
J.K. Stille et al. *Angew. Chem.* **1986**, 98, 504,
S.L. Buchwald et al. *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1456 oder
J.F. Hartwig et al. *J.Am. Chem. Soc* **1996**, 118, 7217 oder
J.F. Hartwig et al. *J.Org. Chem.* **1997**, 62, 1268,
40 S.L. Buchwald et al. *J.Org. Chem.* **1997**, 62, 1264 und dort
zitierte Literatur oder
S.L. Buchwald et al *J.Am. Chem. Soc* **1997**, 119, 6054,
J.K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 504 oder
J.K.Stille et al. *J.Org.Chem.***1990**, 55, 3014,
45 M. Pereyre et al. "Tin in Organic Synthesis", Butterworth
1987; oder

3. Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



- 5 wobei B^2 die oben angegebene Bedeutung besitzt zu Verbindungen der allgemeinen Formel XII



- 10 worin B^3 für in 1,4-Stellung verknüpfte Piperidine und die entsprechenden um eine Methylengruppe vergrößerten Ringverbindungen steht; oder

15 4. die Cyclisierung von Verbindungen der allgemeinen Formel XIII



- 20 wobei W und Q die oben beschriebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV



- 25 wobei Ar die oben genannte Bedeutung besitzt, zu Verbindungen der allgemeinen Formel XV



- 30 Die als Ausgangsstoffe für die Synthese der neuen Verbindungen benötigten Substanzen der Formeln III und V sind bekannt oder lassen sich gemäß den bekannten Verfahren (z. B. *Organikum* Barth Dt. Verl. der Wiss. 1993 oder A. R. Katritzky, C. W. Rees (ed.) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* Pergamon Press) aus analogen Edukten synthetisieren.

Die weitere Umsetzung der so nach 1. bis 4. mit anschließender Abspaltung etwaiger Schutzgruppen hergestellten Verbindungen

- 40 $H-B-Ar \quad (III)$

zu den Verbindungen der Formel V erfolgt durch Verknüpfung mit Verbindungen der Formel XVI

- 45 $Q-A-Q' \quad (XVI),$

wobei Q und Q' für Abgangsgruppen stehen, unter an sich bekannten Bedingungen.

- Die als Ausgangsstoffe für die Synthese der neuen Verbindungen benötigten Substanzen der Formel II, IV, VI und der allgemeinen Formel P-Ar, NH₂-Ar, W-B¹ bzw. W-B²-P¹ sind bekannt oder lassen sich gemäß den in der Literatur beschriebenen Herstellverfahren aus analogen Edukten synthetisieren (z.B. B. Dumaitre, N. Dodic *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1635 oder A. Yokoo et al. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1956**, 29, 631 oder L. Börjeson et al. *Acta Chem. Scand.* **1991**, 45, 621 oder *Organikum Barth* Dt. Verl. der Wiss. **1993** oder A. R. Katritzky, C. W. Rees (ed.) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* Pergamon Press oder *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* J. Wiley & Sons Inc. NY und der dort jeweils zitierten Literatur).

Beispiel 1:

- 3-[2-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-on

Herstellung der Ausgangsmaterialien

- a) 5,6,7,8-Tetrahydro-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-on

- Man ließ 4,7 g Natrium in kleinen Portionen in 250 ml Ethanol abreagieren und tropfte dann bei 5-10°C eine Suspension von 14,2 g (0,05 mol) N-Benzyl-4-piperidon-3-carbonsäuremethylester in Ethanol dazu. Nach 30 minütigem Rühren wurden 6 g (0,075 mol) Formamidinhydrochlorid langsam zugegeben und die Reaktionsmischung 10 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 100 ml Wasser mit 2N Salzsäure auf pH = 6,5 - 7 eingestellt, so daß das Produkt ausfiel. Man saugte die Kristalle ab, trocknete im Vakuumtrockenschrank und isolierte so 8 g (66 %). Fp.: 88°C.

- Analog wurden 5,6,7,8-Tetrahydro-7-benzyl-pyrido-[3,4-d]-pyrimidin-4(3H)-on (Fp.: 199 °C) und 5,6,7,8-Tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-on-6-carbonsäure-methylester (Fp.: 160°C) erhalten.

- b) 1-(2-Methoxyphenyl)-4-(2-chloreth-1-yl)piperazin

- Man legte eine Lösung von 19,2 g (0,1 mol) o-Methoxyphenyl-piperazin und 13,8 g (0,1 mol) Kaliumcarbonat in 200 ml DMF bei Raumtemperatur vor und fügte nach 30 min 30 ml (0,36 mol)

- 1-Brom-2-chlorethan zu. Es wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Eingießen in Eiswasser extrahierte man mit Methyltertbutylether, wusch die organischen Phasen mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und engte anschliessend
- 5 ein. Aus der Lösung des Rückstandes in Essigester wurde durch Zugabe 30 %iger Isopropanol/HCl Lösung das Hydrochlorid gefällt, welches man nach dem Absaugen bei 40°C im Vakuum-trockenschrank trocknete. Man erhielt 17 g (67 %) Substanz. Fp.: 200°C.
- 10 In analoger Weise wurden 1-(2-Methoxyphenyl)-4-(3-chlorprop-1-yl)piperazin (Fp.: 217°C, Hydrochlorid), 1-(3,4-Methylphenyl)-4-(2-chloreth-1-yl)piperazin (Fp.: 260°C, Hydrochlorid), 1-(2-pyrimidyl)-4-(2-chlo-
- 15 reth-1-yl)piperazin (Fp.: 270°C, Hydrochlorid), 1-(Napht-1-yl)-4-(3-chlorprop-1-yl)piperazin (Fp.: 217°C, Hydrochlorid), erhalten.

Für die Herstellung der Piperazine sind zwei Beispielsynthesen im
20 folgenden angegeben.

1-Tetralin-5-yl-piperazin

- Man erhitzte 14,7 g (0,1 mol) 5-Aminotetralin mit 18 g (0,11 mol)
- 25 Bis(β-chlorethyl)aminhydrochlorid in 300 ml n-Butanol 48 h unter Rückfluß, fügte nach dem Abkühlen 5,4 g Natriumcarbonat hinzu und erhitzte nochmals 20 h unter Rückfluß. Durch Abkühlen entstehen-der Niederschlag wurde abgesaugt, in Wasser aufgenommen und mit 2N Natriumhydroxidlösung versetzt. Man extrahierte die wässrige
- 30 Phase mit Essigester, wusch mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. 10,7 g (50 %) des Produktes konnten so als Öl isoliert werden.

4-Piperazin-1-yl-isochinolin

- 35 Es wurden 4,51 g (21,7 mmol) 4-Bromisochinolin, 4,65 g (25,0 mmol) Piperazin-N-carbonsäure-t-butylester, 0,1 g (0,11 mmol) Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium, 0,11 g (0,18 mmol) 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl und
- 40 2,92 g (30,4 mmol) Natrium-t-butylat in 50 ml Toluol zusammengegeben und 2 h bei 75°C gerührt. Man gab die Reaktionsmischung auf Eis/Kochsalz, extrahierte mit Essigester, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das Produkt kristallisierte aus, wurde abge-
- 45 saugt und mit Pentan gewaschen. Man erhielt 5,5 g (81 %) des Boc-geschützten Piperazins (Fp.: 111°C). Es wurden 5,2 g (16,6 mmol) dieser Substanz in 17 ml Dichlormethan aufgenommen und bei 0°C

- langsam mit 17 ml (0,22 mol) Trifluoressigsäure versetzt. Man ließ 4 h bei 0°C rühren, goß auf Eiswasser und extrahierte mit Dichlormethan. Die wässrige Phase wurde filtriert, alkalisch eingestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und dem weitgehenden Entfernen des Lösungsmittels verdünnte man mit Diethylether und fällte das Hydrochlorid mit etherischer Salzsäure. Man erhielt 3,2 g (67 %) des Produktes. (Fp.: 293°C).
- 10 In Analogie zu den beiden beschriebenen Verfahren wurden die folgenden Verbindungen hergestellt: 1-Naphth-1-yl-azepan (85°C, Hydrochlorid), 1-Naphth-1-ylmethyl-piperazin (Öl), 4-Piperazin-1-yl-indan (Öl), 1-Naphth-1-yl-piperazin (82°C), 4-Chlor-1-piperazin-1-yl-phthalazin (205 °C, Zers.) und 4-Piperazin-1-yl-chinazolin (320°C, Hydrochlorid). Weitere Derivate waren kommerziell erhältlich.

Herstellung des Endproduktes

- 20 Zu einer Lösung von 2,4 g (10 mmol) Tetrahydropyridopyrimidin [a] in 40 ml DMF wurden 2,9 g (10 mmol) Chlorethylpiperazin [b] und 2,8 g (20 mmol) Kaliumcarbonat gegeben. Nach zweistündiger Reaktion bei 90°C goß man die Reaktionsmischung auf Eiswasser und extrahierte mit Essigester. Die organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Öl nahm man in Aceton auf und fällte das Hydrochlorid mit Isopropanol/HCl. Man erhielt 4 g (75 %) des Produktes (Fp.: 205°C).
- 25 NMR: CDCl_3 δ 8.0 (s, 1H), 7.4 - 7.2 (m, 5H), 7.1 - 6.8 (m, 4H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 2H), 3.5 (s, 2H), 3.1 (br. s, 4H), 2.8 - 2.6 (m, 10H) ppm.

Es wurden in analoger Weise die folgenden Verbindungen erhalten:

35

Beispiel 2:

- 3-[2-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-7-benzyl-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-on (Fp.: 181°C, Hydrochlorid).
- 40

Beispiel 3:

- 3-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5,6,7,8-tetrahydro-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (Fp.: 198°C, Hydrochlorid).
- 45

Beispiel 4:

3-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5,6,7,8-tetrahydro-7-benzyl-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-on (Fp.: 190°C, Hydrochlorid).

Beispiel 5:

3-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl]2-hydroxypropyl]-5,6,7,8-tetrahydro-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-(3H)-on.

Beispiel 6:

3-[2-[4-(Naphth-1-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-(3H)-on-6-carbonsäure-t-butylester (Fp.: 170°C, Hydrochlorid).

Beispiel 7:

3-[2-[4-(Isochinolin-4-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-(3H)-on (Fp.: 268°C, Hydrochlorid).

Beispiel 8:

3-[2-[4-(Naphth-1-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-(3H)-on (Fp.: 272°C, Hydrochlorid).

Beispiel 9:

3-[2-[4-(Chinazolin-4-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-(3H)-on (Fp.: 258°C, Hydrochlorid).

Beispiel 10:

3-[2-[4-(Naphth-1-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-(3H)-on (Fp.: 227°C, Hydrochlorid).

Beispiel 11:

3-[2-[4-(Naphth-1-yl)-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-(3H)-on (Fp.: 216°C, Hydrochlorid).

Synthese der Ausgangsmaterialien

- a) N-Boc-4-(Trifluormethansulfonyloxy)-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin

5

Eine Lösung von 13,2 g (0,13 mol) Diisopropylamin in 200 ml THF wurde bei -78°C mit 100 ml nBuLi (1.6M in Hexan) deprotoniert und nach 30 Minuten bei dieser Temperatur 20,0 g (0,1 mol) des in 50 ml THF gelösten N-Boc-piperidon-4 zuge-

10 tropft. Nach weiteren drei Stunden bei -78°C gab man eine Lösung von 39,3 g (0,11 mol) N,N,-Bistrifluormethansulfonyl-anilin in 50 ml THF zu und ließ über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Zur Aufarbeitung versetzte man mit Wasser, extra-

15 hierte mit Ether, wusch die organischen Phasen mit NaHCO₃-Lösung und Wasser, trocknete über Natriumsulfat und engte das Lösungsmittel ein. Das Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Heptan/Essigester = 3/1) gereinigt.

20

Ausbeute: 20,2 g (60 % d. Th.)

¹H-NMR: (270 MHz, CDCl₃) δ = 1.4 (s, 9H); 2.4 (m, 2H); 3.6 (t, 2H); 4.1 (m, 2H); 5.8 (m, 1H) ppm

25

- b) N-Boc-4-Naphth-1-yl-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin

30

14,7g (44.4 mmol) der vorstehend beschriebenen Verbindung gelöst in 115 ml Dimethoxyethan wurden nacheinander 22 ml 2M Natriumcarbonat-Lösung, 7,63 g (44.4 mmol) Naphthyl-1-boron-

säure, 4,13 g (97,6 mmol) Lithiumchlorid, 0,85 g (4,44 mmol) Kupfer(I)jodid und 2,1 g (1,77 mmol) Tetrakis(triphenyl)palla-

35 dium zugesetzt und 4h zum Sieden erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde unter Zusatz von wässriger Ammoniak-Lösung mit Wasser und Essigsäureethylester extraktiv aufgearbeitet, über Natriumsulfat getrocknet und den nach Evaporation des Lösungsmittels erhaltene Rückstand mittels Flashchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Heptan/Essigester = 4/1) aufgereinigt.

40

Ausbeute: 8,2 g (57 % d. Th.)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 1.4 (s, 9H); 2.5 (m, 2H); 3.7 (t, 2H); 4.1 (m, 2H); 5.8 (m, 1H); 7.2-7.5 (m, 3H); 7.3-8.0 (m, 3H) ppm.

45

10

c) 4-Naphth-1-yl-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin

7,84 g (25,3 mmol) N-Boc-4-Naphth-1-yl-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin wurden über Nacht mit 200 ml etherischer Salzsäure
5 bei Raumtemperatur gerührt, das ausgefallene Produkt abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 5,5 g (88 % d. Th.).

10 d) Darstellung der Endverbindung

0,51 g (2 mmol) 4-Naphth-1-yl-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin gelöst in 30 ml trockenem DMF wurden mit 0,61 g (2 mmol)
3-(2-Chlor-eth-1-yl)-3,5,7,8-tetrahydro-4-oxo-6-benzyl-pyridido[4,3-d]pyrimidin und mit 2 ml (17 mmol) Triethylamin
15 versetzt und 5 h bei 120°C gerührt. Die mit Ether verdünnte organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Man reinigte das erhaltene Rohprodukt chromatographisch und erhielt durch Fällung des Salzes mit etherischer Salzsäure-
20 lösung einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 0,2 g (20 % d. Th.)

25 Fp.: 237°C.

Beispiel 12

3-[2-[4-(Naphth-1-yl)-piperidin-1-yl]eth-1-yl]-5,6,7,8-tetra-
30 hydro-6-benzyl-pyridido[4,3-d]pyrimidin-4-(3H)-on

4-Naphth-1-yl-piperidin

3,7 g (15,3 mmol) 4-Naphth-1-yl-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin gelöst
35 in Methanol wurden unter Zugabe von 0.8 g Palladium auf Kohlenstoff mit Wasserstoff bei Raumtemperatur über 48h hydriert. Man filtrierte vom Katalysator ab, engte das Lösungsmittel ein.

Ausbeute: 1,8 g (56 % d. Th.)

40

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ = 1.6-1.8 (m, 2H); 2.0 (m, 2H); 2.9 (dt, 2H); 3.3 (d, 2H); 3.5 (tt, 1H); 7.4-7.6 (m, 4H); 7.7 (d, 1H); 7.9 (d, 1H); 8.1 (d, 1H) ppm.

45

11

Darstellung der Endverbindung

0,42 g (2 mmol) 4-Naphth-1-yl-piperidin geöst in 30 ml trockenem DMF wurden mit 0,61 g (2 mmol) 3-(2-Chlor-eth-1-yl)-3,5,7,8-
5 tetrahydro-4-oxo-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin und mit 2 ml (17 mmol) Triethylamin versetzt und 5 h bei 120°C gerührt. Die mit Ether verdünnte organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Man reinigte das erhaltene Rohprodukt chromatographisch
10 und erhielt durch Fällung des Salzes mit etherischer Salzsäurelösung einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 0,24 g (27 % d. Th.)

15 ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ = 8.3 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (t, 1H), 7.5 - 7.2 (m, 9H), 4.5 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.7 - 2.3 (m, 15H), 2.1 (d, 2H) ppm.

In der folgenden Tabelle sind weitere bevorzugte erfindungsgemäße
20 Verbindungen der Formel I aufgeführt.

25

30

35

40

45

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
13.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	235°C
14.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	236°C
15.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	245°C
16.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Chinazolin	270°C
17.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Chinazolin	260°C
18.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Isochinolin	286°C
19.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Isochinolin	290°C
20.	NR ¹	CH ₂	Ph-CH ₂	C ₄		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	265°C
21.	NR ¹	CH ₂	Ph-CH ₂	C ₃		4-Piperazin-1-yl	4-Indan	281°C
22.	NR ¹	CH ₂	Ph-CH ₂	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Cl-Ph	225°C
23.	NR ¹	CH ₂	Ph-CH ₂	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	250°C
24.	NR ¹	CH ₂	Ph-CH ₂	C ₂		4-Piperazin-1-yl	6-CF ₃ -2-Pyrimidin	145°C (freie Base)
25.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₃		4-Piperazin-1-yl	3-CF ₃ -Ph	217°C
26.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	6-CH ₃ -2-Pyridin	132°C
27.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-CF ₃ -2-Pyridin	130°C
28.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-CF ₃ -Ph	158°C
29.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-CF ₃ -Ph	196°C

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Ep. Hydro- chlorid
30.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	235°C
31.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-CF ₃ -2-Pyridin	253°C
32.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-CF ₃ -Ph	168°C
33.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	Ph	
34.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OH-Ph	
35.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
36.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Me-Ph	
37.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-CN-Ph	
38.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Cl-Ph	
39.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂	Me	4-Piperazin-1-yl	3-NR ² ₂ -Ph	
40.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂	Me	4-Piperazin-1-yl	3-CO ₂ R ² -Ph	
41.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-NO ₂ -Ph	
42.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-F-Ph	
43.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-iC ₃ -Ph	
44.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-I-Ph	
45.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Br-Ph	
46.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-O(n-C ₄)-Ph	
47.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-t-Bn-Ph	
48.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂	H	4-Piperazin-1-yl	4-CO ₂ R ² -Ph	
49.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂	n-C ₃	4-Piperazin-1-yl	4-NR ² ₂ -Ph	

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
50.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-Me, 4-Me-Ph	
51.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Cl, 4-NO ₂ -Ph	
52.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-tBu, 5-CF ₃ -Ph	
53.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 5-Ph-Ph	
54.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 4-Cl, 5-Me-Ph	
55.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	
56.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Indan	
57.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin	
58.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Me-1-Naphthalin	
59.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	8-OMe-1-Naphthalin	
60.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-Indol	
61.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Chinazolin	
62.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Chinoxalin	
63.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Phthalazin	
64.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Chinolin	
65.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Isochinolin	
66.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
67.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-tBu, 4-CF ₃ -6-Pyrimidin	
68.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyridin	

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
69.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Ph-4-Chinazolin	
70.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	5-Chroman	
71.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-Isoxazol	
72.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	7-OMe-1-Naphthalin	
73.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Tetralin	
74.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Et-Naphthalin	
75.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Chinolin	
76.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	Ph	
77.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OH-Ph	
78.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Me-Ph	
79.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-CN-Ph	
80.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂	Me	4-Piperazin-1-yl	3-NR ² ₂ -Ph	
81.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂	Me	4-Piperazin-1-yl	3-CO ₂ R ² -Ph	
82.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-CF ₃ -Ph	
83.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-NO ₂ -Ph	
84.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-F-Ph	
85.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-iC ₃ -Ph	
86.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-I-Ph	
87.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Br-Ph	
88.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-O(n-C ₄)-Ph	

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
89.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-tBu-Ph	
90.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂	H	4-Piperazin-1-yl	4-CO ₂ R ² -Ph	
91.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂	n-C ₃	4-Piperazin-1-yl	4-NR ² ₂ -Ph	
92.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-Me, 4-Me-Ph	
93.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Cl, 4-NO ₂ -Ph	
94.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-tBu, 5-CF ₃ -Ph	
95.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 5-Ph-Ph	
96.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 4-Cl, 5-MePh	
97.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Indan	
98.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin	
99.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Me-1-Naphthalin	
100.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	8-OMe-1-Naphthalin	
101.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-Indol	
102.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Chinazolin	
103.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Chinoxalin	
104.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Phthalazin	
105.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Chinolin	
106.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Isochinolin	
107.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	7-Benzofuran	

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
108.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-tBu, 4-CF ₃ -6-Pyrimidin	
109.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyridin	
110.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Ph-4-Chinazolin	
111.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	5-Chroman	
112.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-Isoxazol	
113.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	7-OMe-1-Naphthalin	
114.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Tetralin	
115.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Et-Naphthalin	
116.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Chinolin	
117.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	Ph	
118.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OH-Ph	
119.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
120.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Me-Ph	
121.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-CN-Ph	
122.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Cl-Ph	
123.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂	Me	4-Piperazin-1-yl	3-NR ² -Ph	
124.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂	Me	4-Piperazin-1-yl	3-CO ₂ R ² -Ph	
125.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-NO ₂ -Ph	
126.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-F-Ph	

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
127.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-iC ₃ -Ph	
128.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-I-Ph	
129.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Br-Ph	
130.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-O(n-C ₄)-Ph	
131.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-tBu-Ph	
132.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂	H	4-Piperazin-1-yl	4-CO ₂ R ² -Ph	
133.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂	n-C ₃	4-Piperazin-1-yl	4-NR ² ₂ -Ph	
134.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-Me, 4-Me-Ph	
135.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Cl, 4-NO ₂ -Ph	
136.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-tBn, 5-CF ₃ -Ph	
137.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 5-Ph-Ph	
138.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 4-Cl, 5-MePh	
139.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	
140.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Indan	
141.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin	
142.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Me-1-Naphthalin	
143.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	8-OMe-1-Naphthalin	
144.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-Indol	
145.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Chinazolin	
146.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Chinazolin	

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Ep. Hydro- chlorid
147.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Chinoxalin	
148.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Phthalazin	
149.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Chinolin	
150.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Isochinolin	
151.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Isochinolin	
152.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	7-Benzofuran	
153.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
154.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-tBu, 4-CF ₃ -6-Pyri- midin	
155.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyridin	
156.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Ph-4-Chinazolin	
157.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	5-Chroman	
158.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-Isoxazol	
159.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	7-OMe-1-Naphthalin	
160.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Tetralin	
161.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Et-Naphthalin	
162.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Chinolin	
163.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperazin-1-yl	Ph	
164.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
165.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Me-Ph	

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
166.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Cl-Ph	
167.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-CN-Ph	
168.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-F-Ph	
169.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	
170.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Indan	
171.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Me-Naphthalin	
172.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperazin-1-yl	8-OMe-Naphthalin	
173.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Chinazolin	
174.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Phthalazin	
175.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Chinolin	
176.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
177.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-tBu, 4-CF ₃ -6-Pyri- midin	
178.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyridin	
179.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	Ph	
180.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
181.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Me-Ph	
182.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Cl-Ph	
183.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-CN-Ph	
184.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-tBu, 5-CF ₃ -Ph	

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Ep. Hydro- chlorid
185.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	
186.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Indan	
187.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
188.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Me-1-Naphthalin	
189.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	8-OMe-1-Naphthalin	
190.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Chinazolin	
191.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Chinolin	
192.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Isochinolin	
193.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
194.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-tBu, 4-CF ₃ -6-Pyri- midin	
195.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyridin	
196.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	Ph	
197.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
198.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Me-Ph	
199.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Cl-Ph	
200.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-CN-Ph	
201.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-F-Ph	
202.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-tBu, 5-CF ₃ -Ph	
203.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
204.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Indan	
205.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin	
206.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Me-1-Naphthalin	
207.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	8-OMe-1-Naphthalin	
208.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Chinazolin	
209.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Chinazolin	
210.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Phthalazin	
211.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Chinolin	
212.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Isochinolin	
213.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
214.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-tBu, 4-CF ₃ -Pyrimidin	
215.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyridin	
216.	NR ¹	CH ₂	i-C ₃	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
217.	NR ¹	CH ₂	C ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
218.	NR ¹	CH ₂	C ₂ -(2-OMe)-Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
219.	NR ¹	CH ₂	C ₃ -(4-Cl)Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
220.	NR ¹	CH ₂	C ₂ -(2-CF ₃)-Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
221.	NR ¹	CH ₂	H	C ₃		4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
222.	NR ¹	CH ₂	H	C ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
223.	NR ¹	CH ₂	H	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
224.	NR ¹	CH ₂	H	C ₃		4-Piperazin-1-yl	4-Isochinolin	
225.	NR ¹	CH ₂	H	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
226.	NR ¹	CH ₂	H	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
227.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₃		4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	
228.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
229.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₃		4-Piperazin-1-yl	4-Isochinolin	
230.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
231.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₃		4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	
232.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
233.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
234.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₃		4-Piperazin-1-yl	4-Isochinolin	
235.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
236.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
237.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₃		4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	
238.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
239.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
240.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₃		4-Piperazin-1-yl	4-Isochinolin	
241.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
242.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
243.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	
244.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
245.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
246.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	4-Isochinolin	
247.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
248.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
249.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	
250.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
251.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
252.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	4-Isochinolin	
253.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
254.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
255.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin	
256.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin	
257.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-OMe-Ph	
258.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperidin-1-yl	4-Isochinolin	
259.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Pyrimidin	
260.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
261.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin	

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Ep. Hydro- chlorid
262.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin	
263.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-OMe-Ph	
264.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperidin-1-yl	4-Isochinolin	
265.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Pyrimidin	
266.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
267.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin	
268.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-OMe-Ph	
269.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperidin-1-yl	4-Isochinolin	
270.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Pyrimidin	
271.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
272.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin	
273.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin	
274.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-OMe-Ph	
275.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	4-Isochinolin	
276.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Pyrimidin	
277.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
278.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin	
279.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin	
280.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-OMe-Ph	
281.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperidin-1-yl	4-Isochinolin	

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
282.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Pyrimidin	
283.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
284.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin	
285.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin	
286.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-OMe-Ph	
287.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	4-Isochinolin	
288.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Pyrimidin	
289.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
290.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	5-Tetralin	
291.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
292.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-OMe-Ph	
293.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Isochinolin	
294.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Pyrimidin	
295.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
296.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	5-Tetralin	

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
297.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
298.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-OMe-Ph	
299.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Isochinolin	
300.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Pyrimidin	
301.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
302.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	Tetralin	
303.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-OMe-Ph	
304.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Isochinolin	
305.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Pyrimidin	
306.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
307.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	Tetralin	
308.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Ep. Hydro- chlorid
309.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-OMe-Ph	
310.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Isochinolin	
311.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Pyrimidin	
312.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
313.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	Tetralin	
314.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
315.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-OMe-Ph	
316.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Isochinolin	
317.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Pyrimidin	
318.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
319.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	Tetralin	
320.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
321.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-OMe-Ph	
322.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Isochinolin	
323.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Pyrimidin	
324.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
325.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
326.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
327.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin	
328.	NR ¹	CH ₂	H	C ₃		4-Homopiperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
329.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
330.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
331.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
332.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₃		4-Homopiperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
333.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
334.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
335.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₃		4-Homopiperazin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin	
336.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
337.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	2-OMe-Ph	

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Ep. Hydro- chlorid
338.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
339.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-OMe-Ph	
340.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
341.	NR ¹	CH ₂	H	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
342.	NR ¹	CH ₂	H	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
343.	NR ¹	CH ₂	H	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin	
344.	NR ¹	CH ₂	Me	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
345.	NR ¹	CH ₂	Me	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
346.	NR ¹	CH ₂	Me	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
347.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
348.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
349.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
350.	NR ¹	CH ₂	Boc	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
351.	NR ¹	CH ₂	Boc	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
352.	NR ¹	CH ₂	Boc	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
353.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
354.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
355.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
356.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
357.	NR ¹	CH ₂	H	CH ₂ -C(OH)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Ph	
358.	NR ¹	CH ₂	H	CH ₂ -C(OH)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
359.	NR ¹	CH ₂	H	CH ₂ -C(OH)-CH ₂		4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin	
360.	NR ¹	CH ₂	Me	CH ₂ -C(OH)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Ph	
361.	NR ¹	CH ₂	H	CH ₂ -C(OH)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
362.	NR ¹	CH ₂	H	CH ₂ -C(OH)-CH ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
363.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	CH ₂ -C(OH)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
364.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	CH ₂ -C(OH)-CH ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
365.	NR ¹	CH ₂	Boc	CH ₂ -C(OH)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Ph	
366.	NR ¹	CH ₂	Boc	CH ₂ -C(OH)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
367.	NR ¹	CH ₂	Boc	CH ₂ -C(OH)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
368.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	CH ₂ -C(OH)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Ph	
369.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	CH ₂ -C(OH)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
370.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	CH ₂ -C(OH)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Ph	
371.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	CH ₂ -C(OH)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
372.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂ -N(Me)-C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Ph	
373.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂ -N(Me)-C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
374.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂ -N(Me)-C ₂	*	4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin	
375.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂ -N(Me)-C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Ph	

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Ep. Hydro- chlorid
376.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂ -N(Me)-C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
377.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂ -N(Me)-C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
378.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂ -N(Me)-C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
379.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂ -N(Me)-C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
380.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂ -N(Me)-C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
381.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂ -N(Me)-C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
382.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂ -N(Me)-C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
383.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂ -N(Me)-C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
384.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	C ₂ -N(Me)-C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
385.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	C ₂ -N(Me)-C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
386.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂ -N(Me)-C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
387.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂ -N(Me)-C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
388.	NR ¹	CH ₂	H	CH ₂ -CH(CH ₃)- CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
389.	NR ¹	CH ₂	H	CH ₂ -CH(CH ₃)- CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
390.	NR ¹	CH ₂	H	CH ₂ -CH(CH ₃)- CH ₂		4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin	
391.	NR ¹	CH ₂	Me	CH ₂ -CH(CH ₃)- CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
392.	NR ¹	CH ₂	Me	CH ₂ -CH(CH ₃)- CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
393.	NR ¹	CH ₂	Me	CH ₂ -CH(CH ₃)- CH ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
394.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	CH ₂ -CH(CH ₃)- CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Ph	
395.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	CH ₂ -CH(CH ₃)- CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
396.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	CH ₂ -CH(CH ₃)- CH ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
397.	NR ¹	CH ₂	BOC	CH ₂ -CH(CH ₃)- CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Ph	
398.	NR ¹	CH ₂	BOC	CH ₂ -CH(CH ₃)- CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
399.	NR ¹	CH ₂	BOC	CH ₂ -CH(CH ₃)- CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
400.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	CH ₂ -CH(CH ₃)- CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Ph	
401.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	CH ₂ -CH(CH ₃)- CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
402.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	CH ₂ -CH(CH ₃)- CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Ph	
403.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	CH ₂ -CH(CH ₃)- CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
404.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	Ph	
405.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Me-Ph	
406.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-CN-Ph	
407.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Cl-Ph	
408.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-CF ₃ -Ph	
409.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-iC ₃ -Ph	
410.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-Me, 4-Me-Ph	
411.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	
412.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Indan	
413.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
414.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin	
415.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Me-1-Naphthalin	
416.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	8-OMe-1-Naphthalin	
417.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Chinazolin	
418.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Phthalazin	
419.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Chinolin	
420.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Isochinolin	
421.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
422.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyridin	
423.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
424.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-F-Ph	
425.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-tBu-Ph	
426.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	
427.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
428.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin	
429.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Me-1-Naphthalin	
430.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Isochinolin	
431.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Ph-4-Chinazolin	
432.	CH ₂	NR ¹	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
433.	CH ₂	NR ¹	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
434.	CH ₂	NR ¹	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Me-1-Naphthalin	
435.	CH ₂	NR ¹	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
436.	CH ₂	NR ¹	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
437.	CH ₂	NR ¹	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
438.	CH ₂	NR ¹	PhC=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
439.	CH ₂	NR ¹	PhC=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
440.	CH ₂	NR ¹	Boc	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
441.	CH ₂	NR ¹	Boc	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
442.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
443.	CH ₂	NR ¹	H	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
444.	CH ₂	NR ¹	H	C ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
445.	CH ₂	NR ¹	Me	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
446.	CH ₂	NR ¹	Me	C ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
447.	CH ₂	NR ¹	Boc	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
448.	CH ₂	NR ¹	Boc	C ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
449.	CH ₂	NR ¹	CH ₃ C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
450.	CH ₂	NR ¹	CH ₃ C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
451.	CH ₂	NR ¹	PhC=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
452.	CH ₂	NR ¹	PhC=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
453.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂ -N(Me)-C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
454.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂ -N(Me)-C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
455.	CH ₂	NR ¹	Me	C ₂ -N(Me)-C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
456.	CH ₂	NR ¹	Boc	C ₂ -N(Me)-C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
457.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
458.	CH ₂	NR ¹	H	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
459.	CH ₂	NR ¹	Me	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
460.	CH ₂	NR ¹	Boc	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
461.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	CH ₂ -CH(OH)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	

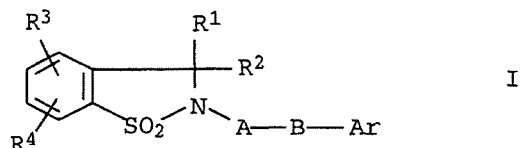
Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
462.	CH ₂	NR ¹	H	CH ₂ -CH(OH)- CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
463.	CH ₂	NR ¹	Me	CH ₂ -CH(OH)- CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
464.	CH ₂	NR ¹	Boc	CH ₂ -CH(OH)- CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
465.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	CH ₂ -CH(CH ₃)CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
466.	CH ₂	NR ¹	H	CH ₂ -CH(CH ₃)CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
467.	CH ₂	NR ¹	Me	CH ₂ -CH(CH ₃)CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
468.	CH ₂	NR ¹	Boc	CH ₂ -CH(CH ₃)CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
469.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin	
470.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin	
471.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-OMe-Ph	
472.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperidin-1-yl	4-Isoschinolin	
473.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Pyrimidin	
474.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
475.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin	
476.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin	
477.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-OMe-Ph	
478.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperidin-1-yl	4-Isoschinolin	
479.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Pyrimidin	

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
480.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Ome-Napthalin	
481.	CH ₂	NR ¹	Me	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Ome-Ph	
482.	CH ₂	NR ¹	Me	C ₂		4-Piperidin-1-yl	1-Napthalin	
483.	CH ₂	NR ¹	Me	C ₃		4-Piperidin-1-yl	2-Pyrimidin	
484.	CH ₂	NR ¹	CH ₃ -C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Ome-Ph	
485.	CH ₂	NR ¹	CH ₃ -C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	1-Napthalin	
486.	CH ₂	NR ¹	Ph-C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Ome-Ph	
487.	CH ₂	NR ¹	Ph-C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	1-Napthalin	
488.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	5-Tetralin	
489.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Napthalin	
490.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Ome-Ph	
491.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Isochinolin	
492.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Pyrimidin	
493.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Ome-Napthalin	
494.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Napthalin	

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
495.	CH ₂	NR ¹	Me	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
496.	CH ₂	NR ¹	Boc	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
497.	CH ₂	NR ¹	CH ₃ -C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
498.	CH ₂	NR ¹	Ph-C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
499.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
500.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
501.	CH ₂	NR ¹	Me	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
502.	CH ₂	NR ¹	Boc	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	

In DE 19746612.5 werden 2-substituierte 1,2-Benzisothiazol-Derivate der Formel I beschrieben,

5



10

worin

R^1 , R^2 unabhängig voneinander für (C_{1-6}) Alkyl stehen,

15 R^3 , R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_{1-6}) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, OH, O- (C_{1-6}) -Alkyl verzweigt oder unverzweigt, F, Cl, Br, I, Trifluormethyl, NR^5R^6 , CO_2R^7 , Nitro, Cyano, Pyrrol, für einen Phenylalkyl C_1-C_4 Rest, der seinerseits am Aromaten durch F, Cl, Br, I, C_1-C_4 Alkyl, C_1-C_4 Alkoxy, Trifluor-
 20 methyl, Hydroxy, Amino, Cyano oder Nitro substituiert sein kann,

R^5 , R^6 unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_{1-6}) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, CPh, CO_2tBu , CO- (C_{1-4}) -Alkyl oder zusammen für einen 5- oder 6-gliedrigen Ring, der gegebenenfalls

25 ein zweites N enthält (z. B. Piperazin) stehen,

R^7 für Wasserstoff und (C_{1-6}) Alkyl verzweigt oder unverzweigt steht,

30 A für verzweigtes oder unverzweigtes (C_{1-10}) -Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes (C_{2-10}) -Alkylen steht, das wenigstens eine Gruppe Z umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR^7 , Cyclopropyl, CHOH, einer Doppel- oder einer Dreifachbindung,

35 B für 4-Piperidin, 4-Tetrahydro-1,2,3,6 pyridin, 4-Piperazin und die entsprechenden um eine Methylengruppe vergrößerten Ringverbindungen steht, wobei die Verknüpfung zu A über ein N-Atom von B erfolgt und

40 Ar für Phenyl, das gegebenenfalls durch (C_{1-6}) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, O- (C_{1-6}) -Alkyl verzweigt oder unverzweigt, OH, F, Cl, Br, I, Trifluormethyl, NR^5R^6 , CO_2R^7 , Cyano oder Phenyl substituiert ist, Tetralin, Indan, höherkondensierte Aromaten wie Naphthalin, das gegebenenfalls durch (C_{1-4}) Alkyl oder O (C_{1-4})

45 Alkyl substituiert ist, Anthracen oder 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen mit 1 bis 2 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O und N, die noch mit weiteren

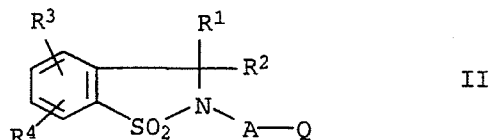
41

aromatischen Resten anelliert sein können, beispielsweise Chinolin, Isochinolin, Phthalazin, Indol und Chinazolin, das seinerseits wieder mit Phenyl substituiert sein kann,

5 steht sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

Diese Verbindungen der Formel I lassen sich herstellen, indem man eine Verbindung der Formel II

10



15

in der R¹ bis R⁴ und A die oben angegebene Bedeutung haben und Q für eine abspaltbare Gruppe (z. B. Cl, Br, I, Alkansulfonyloxy oder Arylsulfonyloxy) steht, mit einem sekundären Amin der Formel III,

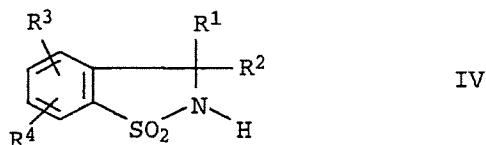
20



worin B und Ar die oben angegebene Bedeutung haben, in an sich bekannter Weise umgesetzt und die so erhaltene Verbindung gegeben-

25 nenfalls in das Säureadditionssalz einer physiologisch verträglichen Säure überführt. Es ist ebenfalls möglich, eine Verbindung der Formel IV

30



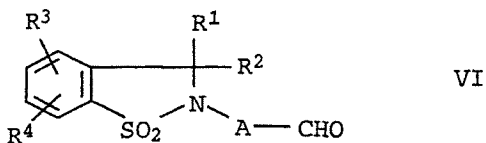
35 mit einer Verbindung der Formel V



in an sich bekannter Weise umzusetzen. Eine weitere Synthese-

40 variante stellt die Verknüpfung einer Verbindung der Formel VI

45



mit einer Verbindung der Formel III durch eine an sich bekannte reduktive Aminierung dar.

Die Synthese von Verbindungen der Formel III kann erfolgen durch

5

5. Verknüpfung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII

W-B¹

(VII)

10 wobei B¹ für Piperazin oder Homopiperazin und W für Wasserstoff oder eine der üblichen Aminoschutzgruppen (wie z.B. Boc oder Cbz) steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII

15

P-Ar

(VIII),

wobei P für B(OH)₂, SnR₃, OTf, Br, Cl, oder I und R für C₁-C₄-Alkyl steht, in bekannter Weise umgesetzt; oder

20 6. die Verknüpfung von Verbindungen der allgemeinen Formel IX

W-B²-P¹

(IX)

25

wobei B² für 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin und die entsprechenden um eine Methylengruppe vergrößerten Ringverbindungen und P¹ für Cl, Br, I, SnR₃ - wobei R für C₁-C₄-Alkyl steht - , OTf steht mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X

P-Ar

(X)

30

wobei W, P und Ar jeweils die oben genannte Bedeutung besitzen und die Umsetzungen nach bekannten Verfahren erfolgen, wie z.B. beschrieben in

S.L. Buchwald et al. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 7215

35

J.F. Hartwig et al. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 3604

J.K. Stille et al. Angew. Chem. 1986, 98, 504

S.L. Buchwald et al. Angew. Chem. 1995, 107, 1456 oder

J.F. J.F.Hartwig et al. J.Am. Chem. Soc 1996, 118, 7217 oder

J.F.Hartwig et al. J.Org. Chem. 1997, 62, 1268

40

S.L. Buchwald et al. J.Org. Chem. 1997, 62, 1264 und dort zitierte Literatur oder

S.L. Buchwald et al J.Am. Chem. Soc 1997, 119, 6054

J.K. Stille, Angew. Chem. 1986, 98, 504 oder

J.K.Stille et al. J.Org.Chem.1990, 55, 3014.

45

M. Pereyre et al. "Tin in Organic Synthesis", Butterworth 1987; oder

43

7. Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



- 5 wobei B^2 die oben angegebene Bedeutung besitzt zu Verbindungen der allgemeinen Formel XII



- 10 worin B^3 für in 1,4-Stellung verknüpfte Piperidine und die entsprechenden um eine Methylengruppe vergrößerten Ringverbindungen steht; oder

8. die Cyclisierung von Verbindungen der allgemeinen Formel XIII
15



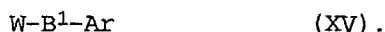
wobei W und Q die oben beschriebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV

20



wobei Ar die oben genannte Bedeutung besitzt, zu Verbindungen der allgemeinen Formel XV

25



- Die als Ausgangsstoffe für die Synthese der neuen Verbindungen benötigten Substanzen der Formeln III und V sind bekannt oder
30 lassen sich gemäß den bekannten Verfahren (z. B. Organikum Barth Dt. Verl. der Wiss. 1993 oder A. R. Katritzky, C. W. Rees (ed.) Comprehensive Heterocyclic Chemistry Pergamon Press) aus analogen Edukten synthetisieren.

- 35 Die weitere Umsetzung der so nach 1. bis 4. mit anschließender Abspaltung etwaiger Schutzgruppen hergestellten Verbindungen



- 40 zu den Verbindungen der Formel V erfolgt durch Verknüpfung mit Verbindungen der Formel XVI



- 45 wobei Q und Q' für Abgangsgruppen stehen, unter an sich bekannten Bedingungen.

Die als Ausgangsstoffe für die Synthese der neuen Verbindungen benötigten Substanzen der Formel II, IV, VI und der allgemeinen Formel P-Ar, NH₂-Ar, W-B¹ bzw. W-B²-P¹ sind bekannt oder lassen sich gemäß den in der Literatur beschriebenen Herstellverfahren aus analogen Edukten synthetisieren (z.B. B. Schulze, K. Illgen J. prakt. Chem. 1997, 339, 1 oder K. Auer, E. Hungerbühler, R. W. Lang Chimia 1990, 44, 120 oder A. Yokoo et al. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1956, 29, 631 oder L. Börjeson et al. Acta Chem. Chem. 1991, 45, 621 oder Organikum Barth Dt. Verl. der Wiss. 1993 oder A. R. Katritzky, C. W. Rees (ed.) Comprehensive Heterocyclic Chemistry Pergamon Press oder The Chemistry of Heterocyclic Compounds J. Wiley & Sons Inc. NY und der dort jeweils zitierten Literatur).

Beispiel 1

15

3,3-Dimethyl-2-[3-(4-tetralin-5-yl-piperazin-1-yl)prop-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid

Herstellung der Ausgangsmaterialien

20

a) 3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid

Die Herstellung dieser Verbindung erfolgte in literaturbekannter Weise (K. Auer, E. Hungerbühler, R. W. Lang Chimia 1990, 44, 120). Analog wurden 3,3-Diethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 174°C) und 3,3-Dimethyl-6-nitro-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 187°C) erhalten.

b) 2-(3-Chlorprop-1-yl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid

30

Man legte eine Lösung von 5.9 g (3 mmol) 3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid in 150 ml DMF bei Raumtemperatur vor und erhitzte nach der Zugabe von 3.7 g (3.3 mmol)

35 Kalium-t-butylat unter Stickstoff auf 80°C. Es wurden dann schnell 14.2 g (9 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan zugegeben und 30 min bei 100°C gerührt. Nach dem Eingießen in Eiswasser etherte man aus, wusch die organischen Phasen mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und engte anschließend ein, so daß das Produkt kristallin ausfiel und abgesaugt werden konnte. Man erhielt 6.7 g (82 %) Substanz. Fp.: 107°C.

In analoger Weise wurden 2-(3-Chlorprop-1-yl)-3,3-diethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 70°C), 2-(3-Chlorprop-1-yl)-3,3-dimethyl-6-nitro-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 146°C), 2-(2-Chlorethyl)-3,3-diethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid

45

45

(Öl), 2-(2-Chlorethyl)-4-chlor-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Öl), 2-(3-Chlor-2-methylenprop-1-yl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 115°C) und 2-(3-Chlorprop-1-yl)-3,3-dimethyl-6-nitro-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 146°C) erhalten.

c) 1-Tetralin-5-yl-piperazin

- Man erhitzte 14.7 g (0.1 mol) 5-Aminotetralin mit 18 g (0.11 mol) Bis(β-chlorethyl)aminhydrochlorid in 300 ml n-Butanol 48 h unter Rückfluß, fügte nach dem Abkühlen 5.4 g Natriumcarbonat hinzu und erhitzte nochmals 20 h unter Rückfluß. Durch Abkühlen entstehen der Niederschlag wurde abgesaugt, in Wasser aufgenommen und mit 2N Natriumhydroxidlösung versetzt. Man extrahierte die wässrige Phase mit Essigester, wusch mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. 10.7 g (50 %) des Produktes konnten so als Öl isoliert werden.

4-Piperazin-1-yl-isochinolin

20

- Es wurden 4.51 g (21.7 mmol) 4-Bromisochinolin, 4.65 g (25.0 mmol) Piperazin-N-carbonsäure-t-butylester, 0.1 g (0.11 mmol) Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium, 0.11 g (0.18 mmol) 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl und 2.92 g (30.4 mmol) Natrium-t-butylat in 50 ml Toluol zusammengegeben und 2 h bei 75°C gerührt. Man gab die Reaktionsmischung auf Eis/Kochsalz, extrahierte mit Essigester, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das Produkt kristallisierte aus, wurde abgesaugt und mit Pentan gewaschen. Man erhielt 5.5 g (81 %) des Boc-geschützten Piperazins (Fp.: 111°C). Es wurden 5.2 g (16.6 mmol) dieser Substanz in 17 ml Dichlormethan aufgenommen und bei 0°C langsam mit 17 ml (0.22 mol) Trifluoressigsäure versetzt. Man ließ 4 h bei 0°C rühren, goß auf Eiswasser und extrahierte mit Dichlormethan. Die wässrige Phase wurde filtriert, alkalisch eingestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und dem weitgehenden Entfernen des Lösungsmittels verdünnte man mit Diethylether und fällte das Hydrochlorid mit etherischer Salzsäure. Man erhielt 3.2 g (67 %) des Produktes. (Fp.: 293°C).

In Analogie zu den beiden beschriebenen Verfahren wurden die folgenden Verbindungen hergestellt: 1-Naphth-1-yl-diazepan (85°C, Hydrochlorid), 1-Naphth-1-ylmethyl-piperazin (Öl),

- 45 4-Piperazin-1-yl-indan (Öl), 1-Naphth-1-yl-piperazin (82°C), 4-Chlor-1-piperazin-1-yl-phthalazin (205°C, Zers.) und

4-Piperazin-1-yl-chinazolin (320°C, Hydrochlorid). Weitere Derivate waren kommerziell erhältlich.

Herstellung des Endproduktes

5

Zu einer Lösung von 1.64 g (6.0 mmol) 2-(3-Chlor-prop-1-yl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid in 40 ml DMF wurden 1.1 g (5.2 mmol) 1-Tetralin-5-yl-piperazin, 1.5 ml Triethylamin und eine Spur Kaliumiodid gegeben. Nach vier-
10 stündiger Reaktion bei 100°C goß man die Reaktionsmischung auf Eiswasser und saugte den entstehenden Niederschlag ab. Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisation aus Isopropanol und man erhielt 1 g (43 %) des Produktes (Fp.: 140°C).

15 NMR: CDCl₃ δ 7.8 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.5 (dd, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.1 (dd, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 3.4 (t, 2H), 3.0-2.5 (m, 14H), 2.1 (tt, 2H), 1.8-1.7 (m, 4H), 1.5 (s, 6H) ppm.

Es wurden in analoger Weise die folgenden Verbindungen erhalten:

20

Beispiel 2: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-(2-phenylchinazolin-4-yl)-piperazin-1-yl)prop-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 269°C, Hydrochlorid).

25 Beispiel 3: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)prop-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 63°C).

Beispiel 4: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-naphth-1-yl-1,4-diazepan-1-yl)prop-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid
30 (Fp.: 126°C, Hydrochlorid).

Beispiel 5: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-(4-chlorphthalazin-1-yl)-piperazin-1-yl)eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid
35 (Fp.: 190°C).

Beispiel 6: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-naphth-1-yl-piperazin-1-yl)-2-methylenprop-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 193°C).

40

Beispiel 7: 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-chinazolin-4-yl-piperazin-1-yl)eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 178°C, Hydrochlorid).

45

Beispiel 8: 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-naphth-1-yl-piperazin-1-yl)eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 282°C, Hydrochlorid).

- 5 Beispiel 9: 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-iso-chinolin-4-yl)-piperazin-1-yl)eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 243°C, Hydrochlorid).

- Beispiel 10: 3,3-Diethyl-2-[2-(4-naphth-1-yl-piperazin-1-yl)eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Öl).

Beispiel 11: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-naphth-1-yl-piperazin-1-yl)prop-1-yl]-6-pyrrol-1-yl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 269°C, Hydrochlorid).

- 15 Der Pyrrolring wurde durch Umsetzung von 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-naphth-1-yl-piperazin-1-yl)prop-1-yl]-6-amino-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid mit 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran in Eisessig
20 bei 100°C (1h) in 86 % Ausbeute aufgebaut.

Beispiel 12: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-naphth-1-yl-piperazin-1-yl)prop-1-yl]-6-benzoylamido-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 127°C).

- 25 Beispiel 13: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-naphth-1-yl-piperazin-1-yl)prop-1-yl]-6-nitro-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 203°C).

- 30 Beispiel 14: 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-(2,3-dimethylphenyl)-piperazin-1-yl)eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 291°C, Hydrochlorid).

- Beispiel 15: 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-indan-4-yl-piperazin-1-yl)eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 271°C, Hydrochlorid).

- Beispiel 16: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-(4-chlor-naphth-1-yl)-piperazin-1-yl)prop-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 151°C).

Beispiel 17: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)prop-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 263°C, Hydrochlorid).

Beispiel 18: 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl)eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 207°C, Hydrochlorid).

- 5 Beispiel 19: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl)-2-hydroxy-prop-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 160°C).

- Beispiel 20: 3,3-Diethyl-2-[3-(4-naphth-1-yl-piperazin-1-yl)prop-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 179°C).
- 10

- Beispiel 21: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-(2,5-dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl)prop-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 218°C, Hydrochlorid).
- 15

Beispiel 22: 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-(2-cyano-phenyl)-piperazin-1-yl)-eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 228°C, Hydrochlorid).

20

Beispiel 23: 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-naphth-1-yl-piperazin-1-yl)eth-1-yl]-4-chlor-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid

25 Herstellung der Ausgangsmaterialien

- a) 4-Chlor-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid. Die Herstellung dieser Verbindung erfolgte analog zu Beispiel 1 a). Ausbeute 7.8 g (70 %). (Fp.: 121°C)
- 30

- b) 2-(2,2-Diethoxyeth-1-yl)-4-chlor-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid

- 35 7.7 g (33 mmol) 4-Chlor-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid, 8.25 ml (55 mmol) Bromacetaldehyddiethylacetal und 7.0 g Kaliumcarbonat wurden in 100 ml trockenem DMF aufgenommen und 5 h bei 120°C gerührt. Nach dem Eingießen der Reaktionsmischung in Eiswasser extrahierte man mit Essigester, wusch die organische Phase mit Wasser und trocknete über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt so 7.5 g (65 %) des Produktes als Öl.
- 40

- 45 c) 2-(2-Oxoeth-1-yl)-4-chlor-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid

- 7.5 g (21.5 mmol) 2-(2,2-Diethoxyeth-1-yl)-4-chlor-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid und 25 ml konz. Salzsäure wurden in 25 ml Wasser und 150 ml THF aufgenommen und 1.5 h bei 40°C gerührt. Man neutralisierte die Reaktionsmischung mit Natronlauge, etherte aus, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Es konnten so 5.8 g (98 %) des Produktes als Öl isoliert werden.

10 Herstellung des Endproduktes

- Man legte 1.5 g (5.5 mmol) des Aldehydes 24 c), 1.06 g (5 mmol) Naphthylpiperazin (hergestellt analog zu Beispiel 1 c)) und 0.42 g (7 mmol) Eisessig in 50 ml Ethanol vor, rührte 30 min bei Raumtemperatur und gab dann langsam 0.5 g (8 mmol) Natriumcyanoborhydrid dazu. Nachdem die Reaktionsmischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde sie auf eine Eis/Kochsalz-Mischung gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Durch Trocknung mit Natriumsulfat, Abdestillation des Lösungsmittels und anschließender Umkristallisation aus Ethanol erhielt man 0.9 g (39 %) farblose Kristalle (Fp.: 156°C).

- NMR:CDCl₃ δ = 8.3 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.6 - 7.3 (m, 6H), 7.1 (d, 1H), 3.5 (t, 2H), 3.2 (m, 4H), 3.0 - 2.8 (m, 6H), 1.8 (s, 6H) ppm.

Beispiel 24

- Herstellung von 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-naphth-1-yl-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl)-eth-1-yl] 2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid

Synthese der Ausgangsmaterialien

- 35 a) N-Boc-4-(Trifluormethansulfonyloxy)-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin

- Eine Lösung von 13.2 g (0.13 mol) Diisopropylamin in 200 ml THF wurde bei -78°C mit 100 ml nBuLi (1.6M in Hexan) deprotoniert und nach 30 Minuten bei dieser Temperatur 20.0 g (0.1 mol) des in 50 ml THF gelösten N-Boc-piperidon zugetropft. Nach weiteren drei Stunden bei -78°C gab man eine Lösung von 39.3 g (0.11 mol) N,N-Bistrifluormethansulfonyl-anilin in 50 ml THF zu und ließ über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Zur Aufarbeitung versetzte man mit Wasser, extrahierte mit Ether, wusch die organischen Phasen mit NaHCO₃-Lösung und Wasser, trocknete über Natriumsulfat und engte das Lösungsmittel ein. Das Rohprodukt wurde mittels

50

Flashchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Heptan/Essigester = 3/1) gereinigt.

Ausbeute: 20.2 g (60% d.Th.)

$^1\text{H-NMR}$: (270 MHz, CDCl_3) δ = 1.4 (s, 9H); 2.4 (m, 2H); 3.6 (t, 2H);

5 4.1 (m, 2H); 5.8 (m, 1H) ppm.

b) N-Boc-4-Naphth-1-yl-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin

14.7 g (44.4 mmol) der vorstehend beschriebenen Verbindung gelöst
10 in 115 ml Dimethoxyethan wurden nacheinander 22 ml 2M Natriumcarbonat-Lösung, 7.63 g (44.4 mmol) Naphthyl-1-boron-säure, 4.13 g (97.6 mmol) Lithiumchlorid, 0.85 g (4.44 mmol) Kupfer(I)jodid und 2.1 g (1.77 mmol) Tetrakis(triphenyl)-palladium zugesetzt und 4h zum Sieden erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde unter Zusatz von wässriger
15 Ammoniak-Lösung mit Wasser und Essigsäureethylester extraktiv aufgearbeitet, über Natriumsulfat getrocknet und den nach Evaporation des Lösungsmittels erhaltene Rückstand mittels Flashchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Heptan/Essigester = 4/1) aufgereinigt.

20 Ausbeute: 8.2 g (57% d.Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ = 1.4 (s, 9H); 2.5 (m, 2H); 3.7 (t, 2H); 4.1 (m, 2H); 5.8 (m, 1H); 7.2-7.5 (m, 3H); 7.3-8.0 (m, 3H) ppm.

c) 4-Naphth-1-yl-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin

25

7.84 g (25.3 mmol) N-Boc-4-Naphth-1-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin wurden über Nacht mit 200 ml etherischer Salzsäure bei Raumtemperatur gerührt, das ausgefallene Produkt abfiltriert und getrocknet.

30 Ausbeute: 5.5 g (88% d.Th.).

d) Darstellung der Endverbindung

1.0 g (4.1 mmol) der vorstehend beschriebenen Verbindung 24c gelöst
35 in 20 ml Methanol wurde in Gegenwart von 2.22 g (16.8 mmol) Zink(II)chlorid zunächst mit 1.27 g (5.3 mmol) des unter Beispiel 23c beschriebenen Aldehydes und mit 0.5 g (8.14 mmol) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Nach 16h bei Raumtemperatur arbeitete man wie beschrieben auf und reinigte das erhaltene Rohprodukt
40 chromatographisch (Kieselgel, Laufmittel Dichlormethan/Methanol = 97/3). Durch Fällung des Salzes mit etherischer Salzsäurelösung erhielt man einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 0.9 g (47% d.Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1.6 (m, 6H); 2.6 (m, 1H); 3.1 (m, 1H); 3.4-3.6 (m, 6H); 4.0-4.2 (m, 2H); 5.8 (sbr, 1H); 7.6-8.0 (m, 7H); 8.2 (d, 1H); 12.0 (s, 1H) ppm.

45

Beispiel 25

Herstellung von 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-naphth-1-yl-piperidin-1-yl)-eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid

5

a) 4-Naphth-1-yl-piperidin

3.7g(15.3mmol) 4-Naphth-1-yl-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin gelöst in Methanol wurden unter Zugabe von 0.8 g Palladium auf Kohlenstoff mit Wasserstoff bei Raumtemperatur über 48h hydriert. Man fil-

10 trierte vom Katalysator ab, engte das Lösungsmittel ein.

Ausbeute: 1.8 g (56% d.Th.)

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ = 1.6-1.8 (m, 2H); 2.0 (m, 2H); 2.9 (dt, 2H); 3.3 (d, 2H); 3.5 (tt, 1H); 7.4-7.6 (m, 4H); 7.7 (d, 1H); 7.9

15 (d, 1H); 8.1 (d, 1H) ppm.

Darstellung der Endverbindung

Eine Lösung von 1.5 g (7.1 mmol) des Amins 25a in 20 ml Methanol wurde zunächst mit 3.8 g (28.4 mmol) Zinkchlorid und 2,21 g

20 (9.2 mmol) des unter Beispiel 23 c beschriebenen in 15 ml Methanol gelösten Aldehydes versetzt und dann portionsweise 0.89 g

(14.2 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben. Nach sechs Stunden Rühren wurde vom Ungelösten abfiltriert, die Mutterlauge eingengt und mit Essigester aufgenommen. Man wusch die organische Phase mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung, trocknete über Natrium-sulfat, filtrierte und erhielt beim Einengen ein gelbliches Öl.

25 Ausbeute: 2.2 g (65% d.Th)

30 ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 1.7-1.9 (m, 8H); 2.0 (m, 2H); 2.7-3.0 (m, 4H); 3.2 (m, 2H); 3.5 (m, 1H); 3,7 (t, 2H); 7.1 (d, 1H); 7.3-7.7 (m, 9H); 8.2 (d, 1H) ppm.

In der folgenden Tabelle sind weitere bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I aufgeführt.

zur Herstellung von Medikamenten zur Prophylaxe und Therapie von Neurodegeneration, Hirntrauma und von zerebraler Ischämie, insbesondere Schlaganfall, bzw. den durch diese Krankheiten hervor-

gerufenen Folgeerkrankungen, eignen.

Eine erfindungsgemäße Verwendung betrifft auch die Neuroprotektion.

45 Die Herstellung dieser Verbindungen ist in den eingangs erwähnten Patentschriften beschrieben.

52

Die Herrichtung als Medikament erfolgt mit einer Verbindung der Formel I oder deren pharmakologisch verträglichem Säureadditionssalz als Wirkstoff zusammen mit üblichen Träger- und Verdünnungsmitteln.

5

Die erfindungsgemäße Verwendung kann in üblicher Weise oral oder parenteral, intravenös oder intramuskulär erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten

10 sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 1 und 100 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

15 Die Medikamente können in gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit

20 den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et. al:

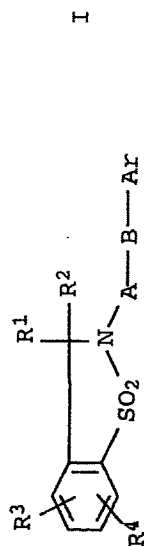
25 Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 1 bis 99 Gew.-%.

30

35

40

45



Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMR
26	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	9-Anthracen	178°C (HCl)
27	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin	181°C (HCl)
28	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin	>250°C (HCl)
29	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Pyridin	135°C (HCl)
30	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-CH ₃ -2-Pyridin	128°C
31	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Ph-4-Chinazolin	172°C
32	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-CF ₃ -2-Pyridin	138°C
33	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	124°C
34	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	4-Cl-1-Phthalazin	190°C (HCl)
35	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	275°C (HCl)
36	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-CF ₃ -Ph	265°C (HCl)

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMP
37	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-NO ₂ -Ph	152°C
38	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Me-Ph	
39	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OH-Ph	
40	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Br-Ph	
41	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-CF ₃ -Ph	
42	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OEt-Ph	
43	Me	H	H	Me	Me	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
44	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-O(n-C ₄)-Ph	
45	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-F-Ph	
46	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
47	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Cl-Ph	
48	Me	H	H	/	/	H	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-CO ₂ R ⁷ -Ph	
49	Me	H	H	/	/	Me	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-CO ₂ R ⁷ -Ph	
50	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
51	Me	H	H	n-C ₃	n-C ₃	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
52	Me	H	H	i-C ₃	i-C ₃	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
53	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-I-Ph	
54	Me	H	H	/	/	i-C ₃	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-CO ₂ R ⁷ -Ph	
55	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	Ph	
56	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Et-Ph	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMP
57	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-iC ₃ -Ph	
58	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-Ph-Ph	
59	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-tBu-Ph	
60	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-Et-Ph	
61	Me	H	H	/	/	Et	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-CO ₂ R ⁷ -Ph	
62	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-I-Ph	
63	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-Cl-Ph	
64	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-Br-Ph	
65	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-F-Ph	
66	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-OH-Ph	
67	Me	H	H	/	/	H	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-CO ₂ R ⁷ -Ph	
68	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
69	Me	H	H	Me	Me	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
70	Me	H	H	i-C ₃	i-C ₃	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
71	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-CN-Ph	
72	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-OMe-Ph	
73	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-NO ₂ -Ph	
74	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-OEt-Ph	
75	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-O(n-C ₅) Ph	
76	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	4-Ph-Ph	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMP
77	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	4-iC ₃ -Ph	
78	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	4-nC ₃ -Ph	
79	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	4-nC ₆ -Ph	
80	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	4-I-Ph	
81	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	4-F-Ph	
82	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	4-Br-Ph	
83	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	4-Cl-Ph	
84	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	4-OH-Ph	
85	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	4-CN-Ph	
86	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	4-CF ₃ -Ph	
87	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	4-NO ₂ -Ph	
88	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	4-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
89	Me	H	H	Me	Me	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	4-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
90	Me	H	H	n-C ₄	n-C ₄	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	4-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
91	Me	H	H	Me	Et	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	4-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
92	Me	H	H	/	/	H	C ₂	4-Piperazin-1-yl	4-CO ₂ R ⁷ -Ph	
93	Me	H	H	/	/	Me	C ₂	4-Piperazin-1-yl	4-CO ₂ R ⁷ -Ph	
94	Me	H	H	/	/	n-C ₅	C ₂	4-Piperazin-1-yl	4-CO ₂ R ⁷ -Ph	
95	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	4-OEt-Ph	
96	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Cl, 4-NO ₂ -Ph	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMP
97	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-Cl, 4-Me-Ph	
98	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-CN, 6-CN-Ph	
99	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Me, 6-Me-Ph	
100	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-NO ₂ , 4-CF ₃ -Ph	
101	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-Cl, 4-Cl-Ph	
102	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Et, 3-Et-Ph	
103	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ , 4-Cl-Ph	
104	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ , 4-Me-Ph	
105	Me	H	H	Me	Me	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ , 4-Cl-Ph	
106	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-Me, 4-Me-Ph	
107	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-Cl, 5-Cl-Ph	
108	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 4-OMe-Ph	
109	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-tBu, 5-tBu-Ph	
110	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-tBu, 5-CF ₃ -Ph	
111	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 5-Cl-Ph	
112	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 5-OMe-Ph	
113	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 5-Ph-Ph	
114	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 4-OMe-Ph	
115	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-CF ₃ , 4-Cl-Ph	
116	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-NO ₂ , 4-CF ₃ , 5-NO ₂ -Ph	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMP
117	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ , 4-Me, 5-Cl-Ph	
118	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 3-Cl, 5-Cl-Ph	
119	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 4-NO ₂ , 5-Me-Ph	
120	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 4-Cl, 5-Me-Ph	
121	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Me, 4-Cl, 5-CF ₃ -Ph	
122	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Tetralin	
123	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Indan	
124	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin	
125	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OEt-1-Naphthalin	
126	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Me-1-Naphthalin	
127	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Et-1-Naphthalin	
128	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	8-OMe-1-Naphthalin	
129	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	8-Me-1-Naphthalin	
130	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	9-Anthracen	
131	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-Indol	
132	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Chinazolin	
133	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Chinoxalin	
134	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Phthalazin	
135	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Chinolin	
136	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	4-Chinolin	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Ep. MS ¹ H-NMP
137	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	5-Chinolin	
138	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Isochinolin	
139	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	8-Isochinolin	
140	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	7-Benzofuran	
141	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-2H-Chromen	
142	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	5-Chroman	
143	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	8-Chroman	
144	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
145	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	4-Pyrimidin	
146	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Pyrazin	
147	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-Isoxazol	
148	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-Pyrrol	
149	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	6-iC ₃ -4-Pyrimidin	
150	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	7-OMe-1-Naphthalin	
151	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Me-Ph	
152	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-OH-Ph	
153	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Br-Ph	
154	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-CF ₃ -Ph	
155	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-OEt-Ph	
156	Me	H	H	Me	Me	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ -Ph	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMP
157	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-O(n-C ₄)-Ph	
158	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-NO ₂ -Ph	
159	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-F-Ph	
160	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-OMe-Ph	
161	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-CN-Ph	
162	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Cl-Ph	
163	Me	H	H	/	/	H	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-CO ₂ R ⁷ -Ph	
164	Me	H	H	/	/	Me	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-CO ₂ R ⁷ -Ph	
165	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
166	Me	H	H	n-C ₃	n-C ₃	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
167	Me	H	H	i-C ₃	i-C ₃	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
168	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-I-Ph	
169	Me	H	H	/	/	i-C ₃	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-CO ₂ R ⁷ -Ph	
170	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	Ph	
171	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Et-Ph	
172	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-iC ₃ -Ph	
173	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-Ph-Ph	
174	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-tBu-Ph	
175	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-Et-Ph	
176	Me	H	H	/	/	Et	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-CO ₂ R ⁷ -Ph	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Ep. MS ¹ H-NMP
177	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-I-Ph	
178	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-Cl-Ph	
179	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-Br-Ph	
180	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-F-Ph	
181	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-CF ₃ -Ph	
182	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-OH-Ph	
183	Me	H	H	/	/	H	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-CO ₂ R ⁷ -Ph	
184	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
185	Me	H	H	Me	Me	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
186	Me	H	H	i-C ₃	i-C ₃	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
187	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-CN-Ph	
188	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-OMe-Ph	
189	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-NO ₂ -Ph	
190	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-OEt-Ph	
191	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-O(n-C ₅)Ph	
192	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-Ph-Ph	
193	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-iC ₃ -Ph	
194	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-nC ₃ -Ph	
195	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-nC ₆ -Ph	
196	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-I-Ph	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Ep. MS ¹ H-NMP
197	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-F-Ph	
198	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-Br-Ph	
199	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-Cl-Ph	
200	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-OH-Ph	
201	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-CN-Ph	
202	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-CF ₃ -Ph	
203	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-NO ₂ -Ph	
204	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
205	Me	H	H	Me	Me	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
206	Me	H	H	n-C ₄	n-C ₄	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
207	Me	H	H	Me	Et	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
208	Me	H	H	/	/	H	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-CO ₂ R ⁷ -Ph	
209	Me	H	H	/	/	Me	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-CO ₂ R ⁷ -Ph	
210	Me	H	H	/	/	n-C ₅	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-CO ₂ R ⁷ -Ph	
211	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-OMe-Ph	
212	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-OEt-Ph	
213	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Cl, 4-NO ₂ -Ph	
214	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-Cl, 4-Me-Ph	
215	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-CN, 6-CN-Ph	
216	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Me, 6-Me-Ph	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMP
217	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-NO ₂ , 4-CF ₃ -Ph	
218	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-Cl, 4-Cl-Ph	
219	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Me, 3-Me-Ph	
220	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Et, 3-Et-Ph	
221	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ , 4-Cl-Ph	
222	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ , 4-Cl-Ph	
223	Me	H	H	Me	Me	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ , 4-Cl-Ph	
224	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-Me, 4-Me-Ph	
225	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-Cl, 5-Cl-Ph	
226	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-OMe, 4-OMe-Ph	
227	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-tBu, 5-tBu-Ph	
228	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-tBu, 5-CF ₃ -Ph	
229	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-OMe, 5-Cl-Ph	
230	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-OMe, 5-OMe-Ph	
231	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-OMe, 5-Ph-Ph	
232	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-OMe, 4-OMe-Ph	
233	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-CF ₃ , 4-Cl-Ph	
234	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-NO ₂ , 4-CF ₃ , 5-NO ₂ -Ph	
235	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ , 4-Me, 5-Cl-Ph	
236	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-OMe, 3-Cl, 5-Cl-Ph	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMP
237	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-OMe, 4-NO ₂ , 5-Me-Ph	
238	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-OMe, 4-Cl, 5-Me-Ph	
239	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Me, 4-Cl, 5-CF ₃ -Ph	
240	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin	
241	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-Indan	
242	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	1-Tetralin	
243	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	1-Indan	
244	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin	
245	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-OEt-1-Naphthalin	
246	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Me-1-Naphthalin	
247	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Et-1-Naphthalin	
248	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	8-OMe-1-Naphthalin	
249	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	8-Me-1-Naphthalin	
250	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	9-Anthracen	
251	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-Indol	
252	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Chinazolin	
253	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-Chinazolin	
254	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Chinoxalin	
255	Me	H	H	/	/	(C ₂	4-Piperidin-1-yl	1-Phthalazin	
256	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Chinolin	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMP
257	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-Chinolin	
258	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-Chinolin	
259	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	5-Chinolin	
260	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	1-Isochinolin	
261	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-Isochinolin	
262	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	8-Isochinolin	
263	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	7-Benzofuran	
264	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-2H-Chromen	
265	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	5-Chroman	
266	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	8-Chroman	
267	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Pyrimidin	
268	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-tBu, 4-CF ₃ -6-Pyrimidin	
269	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	5-OMe-4-Pyrimidin	
270	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-Pyrimidin	
271	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Pyrazin	
272	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-Isoxazol	
273	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Pyridin	
274	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-Pyridin	
275	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-Pyrrol	
276	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Ph-4-Chinazolin	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Ep. MS ¹ H-NMP
277	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	6-iC ₃ -4-pyrimidin	
278	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	7-OMe-1-Naphthalin	
279	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetrahydro-1,2,3,6 pyridin	2-Me-Ph	
280	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetrahydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-OH-Ph	
281	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetrahydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Br-Ph	
282	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetrahydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-CF ₃ -Ph	
283	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetrahydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-OEt-Ph	
284	Me	H	H	Me	Me	/	C ₂	4-Tetrahydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
285	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetrahydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-O(n-C ₄)-Ph	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Ep. MS ¹ H-NMP
286	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-NO ₂ -Ph	
287	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-F-Ph	
288	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-OMe-Ph	
289	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-CN-Ph	
290	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Cl-Ph	
291	Me	H	H	/	/	H	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-CO ₂ R ⁷ -Ph	
292	Me	H	H	/	/	Me	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-CO ₂ R ⁷ -Ph	
293	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ -Ph	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMP
294	Me	H	H	n-C ₃	n-C ₃	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
295	Me	H	H	i-C ₃	i-C ₃	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
296	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-I-Ph	
297	Me	H	H	/	/	i-C ₃	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-CO ₂ R ⁷ -Ph	
298	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	Ph	
299	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Et-Ph	
300	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-iC ₃ -Ph	
301	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-Ph-Ph	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMP
302	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-tBu-Ph	
303	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-Et-Ph	
304	Me	H	H	/	/	Et	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-CO ₂ R ⁷ -Ph	
305	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-I-Ph	
306	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-Cl-Ph	
307	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-Br-Ph	
308	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-F-Ph	
309	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-CF ₃ -Ph	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMP
310	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-OH-Ph	
311	Me	H	H	/	/	H	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-CO ₂ R ⁷ -Ph	
312	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
313	Me	H	H	Me	Me	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
314	Me	H	H	i-C ₃	i-C ₃	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
315	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-CN-Ph	
316	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-OMe-Ph	
317	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-NO ₂ -Ph	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMP
318	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-OEt-Ph	
319	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-O(n-C ₅)Ph	
320	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Ph-Ph	
321	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-iC ₃ -Ph	
322	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-nC ₃ -Ph	
323	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-nC ₆ -Ph	
324	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-I-Ph	
325	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-F-Ph	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Ex. MS ¹ H-NMP
326	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Br-Ph	
327	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Cl-Ph	
328	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-OH-Ph	
329	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-CN-Ph	
330	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-CF ₃ -Ph	
331	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-NO ₂ -Ph	
332	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
333	Me	H	H	Me	Me	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-NR ⁵ R ⁶ -Ph	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMP
334	Me	H	H	n-C ₄	n-C ₄	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
335	Me	H	H	Me	Me	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
336	Me	H	H	/	/	H	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-CO ₂ R ⁷ -Ph	
337	Me	H	H	/	/	Me	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-CO ₂ R ⁷ -Ph	
338	Me	H	H	/	/	n-C ₅	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-CO ₂ R ⁷ -Ph	
339	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-OMe-Ph	
340	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-OEt-Ph	
341	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Cl, 4-NO ₂ -Ph	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMP
342	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-Cl, 4-Me-Ph	
343	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-CN, 6-CN-Ph	
344	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Me, 6-Me-Ph	
345	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-NO ₂ , 4-CF ₃ -Ph	
346	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-Cl, 4-Cl-Ph	
347	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Me, 3-Me-Ph	
348	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Et, 3-Et-Ph	
349	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ , 4-Cl-Ph	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMP
350	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ , 4-Me-Ph	
351	Me	H	H	Me	Me	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ , 4-Cl-Ph	
352	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-Me, 4-Me-Ph	
353	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-Cl, 5-Cl-Ph	
354	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-OMe, 4-OMe-Ph	
355	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-tBu, 5-tBu-Ph	
356	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-tBu, 5-CF ₃ -Ph	
357	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-OMe, 5-Cl-Ph	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMP
358	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Ome, 5-Ome-Ph	
359	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Ome, 5-Ph-Ph	
360	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Ome, 4-Ome-Ph	
361	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-CF ₃ , 4-Cl-Ph	
362	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-NO ₂ , 4-CF ₃ , 5-NO ₂ -Ph	
363	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ , 4-Me, 5-Cl-Ph	
364	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Ome, 3-Cl, 5-Cl-Ph	
365	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Ome, 4-NO ₂ , 5-Me-Ph	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMP
366	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-OMe, 4-Cl, 5-Me-Ph	
367	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Me, 4-Cl, 5-CF ₃ -Ph	
368	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Tetralin	
369	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Indan	
370	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	1-Tetralin	
371	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	1-Indan	
372	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-OEt-1-Naphthalin	
373	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Me-1-Naphthalin	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Ep. MS ¹ H-NMP
374	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Et-1-Naphthalin	
375	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	8-OMe-1-Naphthalin	
376	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	8-Me-1-Naphthalin	
377	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-Indol	
378	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Chinazolin	
379	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Chinazolin	
380	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Chinoxalin	
381	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	1-Phthalazin	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMP
382	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Chinolin	
383	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-Chinolin	
384	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Chinolin	
385	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	5-Chinolin	
386	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	1-Isochinolin	
387	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Isochinolin	
388	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	8-Isochinolin	
389	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	7 Benzoferan	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMP
390	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-2H-Chromen	
391	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	5-Chroman	
392	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	8-Chroman	
393	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Pyrimidin	
394	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-tBu, 4-CF ₃ -6-Pyrimi din	
395	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	5-OMe-4-Pyrimidin	
396	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	4-Pyrimidin	
397	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Pyrazin	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMP
398	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-Isoxazol	
399	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Pyridin	
400	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-Pyridin	
401	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	3-Pyrrol	
402	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Ph-4-Chinazolin	
403	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	6-iC ₃ -4-Pyrimidin	
404	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra- hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	7-OMe-1-Naphthalin	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	
405	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	2-Me-Ph	137°C
406	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	233°C (HCl)
407	Me	H	H	H	H	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	4-OMe-Ph	237°C (HCl)
408	Me	H	H	/	/	Me	C ₃	4-Piperazin-1-yl	3-OMe, 4-OMe-Ph	224°C (HCl)
409	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	> 265°C (HCl)
410	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	3-NO ₂ , 6-OCH ₃ -Ph	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ= 1.5 (6H, s), 3.3 (3H, s)
411	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	3-NH ₂ , 6-OCH ₃ -Ph	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ= 1.5 (6H, s), 3.4 (3H, s)
412	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	3-OCH ₃ -Ph	179°C (HCl)
413	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	2-Ph-4-Chinazolin	271°C (HCl)
414	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	4-Isochinolin	138°C
415	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	2-Thiazol	217°C (HCl)
416	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	2-Me, 5-Me-Ph	98°C (HCl)
417	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	2-Me, 3-Me-Ph	132°C

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	
418	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	3-Me, 4-Me-Ph	124°C
419	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	178°C
420	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	4-Cl-1-Naphthalin	152°C
421	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin-3-CF ₃ -Ph	196°C (HCl)
422	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	1-Isochinolin	63°C
423	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Piperazin-1-yl	3-CF ₃ -Ph	184°C (HCl)
424	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	CH ₂ -C(CH ₂)-C H ₂ 177°C
425	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Piperazin-1-yl	4-Indan	CH ₂ -C(CH ₂)-C H ₂ 156°C
426	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -CH(OH)-CH ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	177°C
427	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -CH(OH)-CH ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OCH ₃ -Ph	160°C
428	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂	3-CF ₃ -Ph	5-Tetralin	155°C (HCl)
429	Me	H	H	/	/	/	C ₄	4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	220°C (HCl)
430	Me	6-NR ⁵ R ⁶	H	H	H	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	183°C
431	Me	6-NR ⁵ R ⁶	H	COPh	H	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	127°C
432	Me	6-NR ⁵ R ⁶	H	COMe	H	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	197°C
433	Me	6-NR ⁵ R ⁶	H	Pyrrol		/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	269°C (HCl)

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	
434	Me	6-NO ₂	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	183°C
435	Et	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-CF ₃ -Ph	277°C (HCl)
436	Et	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	176°C
437	Prop	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-CF ₃ -Ph	107°C
438	Prop	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	3-CF ₃ -Ph	96°C (HCl)
439	Et	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	3-CF ₃ -Ph	235°C (HCl)
440	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-Me-Ph	
441	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-OH-Ph	
442	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-Br-Ph	
443	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-CF ₃ -Ph	
444	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
445	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-CN-Ph	
446	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	Ph	
447	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
448	Me	H	H	Me	Me	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ -Ph	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	
449	Me	H	H	/	/	H	C ₂	4-Homopipera- zin-1-yl	2-CO ₂ R ⁷ -Ph	
450	Me	H	H	/	/	Me	C ₂	4-Homopipera- zin-1-yl	2-CO ₂ R ⁷ -Ph	
451	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopipera- zin-1-yl	3-tBu-Ph	
452	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopipera- zin-1-yl	3-Me-Ph	
453	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopipera- zin-1-yl	3-CF ₃ -Ph	
454	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopipera- zin-1-yl	3-Cl-Ph	
455	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopipera- zin-1-yl	3-OMe-Ph	
456	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopipera- zin-1-yl	4-NO ₂ -Ph	
457	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopipera- zin-1-yl	4-Ph-Ph	
458	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopipera- zin-1-yl	4-F-Ph	
459	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopipera- zin-1-yl	3-Cl, 4-Me-Ph	
460	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopipera- zin-1-yl	2-Me, 6-Me-Ph	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar
461	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-Me, 3-Me-Ph
462	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-Et, 3, -Et-Ph
463	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	3t-Bu, 5-CF ₃ -Ph
464	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-OMe, 5-Ph-Ph
465	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-OMe, 4-Cl, 5-Me-Ph
466	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-Me, 4-Cl, 5-CF ₃ -Ph
467	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	5-Tetralin
468	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	4-Indan
469	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin
470	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-OMe-1Naphthalin
471	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-Me-1Naphthalin
472	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	7-OMe-1-Naphthalin

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	
473	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	8-Me-1-Naphthalin	
474	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-Chinazolin	
475	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	3-Indol	
476	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	1-Phthalazin	
477	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-Chinolin	
478	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	1-Isochinolin	
479	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
480	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	4-Isochinolin	[M+H] ⁺ =451
481	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	3-Isochinolin	NMR (DMSO-d ₆) δ=1.5 (6H, s), 8.7 (1H, d)
482	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-tBu, 4-CF ₃ -6-Pyrimidin	
483	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-Pyridin	
484	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	4-Indan	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar
485	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	2-Me-Ph
486	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	2-OMe-Ph
487	Me	H	H	H	H	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ -Ph
488	Me	H	H	/	/	Me	C ₃	4-Piperidin-1-yl	2-CO ₂ R ⁷ -Ph
489	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	3-tBu-Ph
490	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	2-Me, 3-Me-Ph
491	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin
492	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	4-Indan
493	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin
494	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	2-Me-1-Naphthalin
495	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	2-Pyrimidin
496	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	1-Phthalazin
497	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Me-Ph
498	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-OMe-Ph
499	Me	H	H	H	H	H	C ₃	4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ -Ph

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar
500	Me	H	H	/	/	Me	C ₃	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin- 1-yl	2-CO ₂ R ⁷ -Ph
501	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin- 1-yl	3-tBu-Ph
502	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin- 1-yl	2-Me, 3-Me-Ph
503	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin- 1-yl	5-Tetralin
504	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin- 1-yl	4-Indan
505	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin- 1-yl	1-Naphthalin
506	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin- 1-yl	2-Me-1-Naphtha- lin
507	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin- 1-yl	2-Pyrimidin
508	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin- 1-yl	1-Phthalazin

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar
509	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Homopiperazin-1-yl	2-Me-Ph
510	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Homopiperazin-1-yl	2-Me, 3-Me-Ph
511	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Homopiperazin-1-yl	5-Tetralin
512	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Homopiperazin-1-yl	2-Me-1-Naphthalin
513	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Homopiperazin-1-yl	2-Pyrimidin
514	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Me, 3-Me-Ph
515	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin
516	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin
517	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Me-Ph
518	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Me, 3-Me-Ph
519	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin
520	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	
521	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Piperidin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin	
522	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Pyrimidin	
523	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Chinolin	
524	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Tetrahydroxyridin-1-yl	2-Me-Ph	
525	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Tetrahydroxyridin-1-yl	2-Me, 3-Me-Ph	
526	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Tetrahydroxyridin-1-yl	5-Tetralin	
527	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Tetrahydroxyridin-1-yl	1-Naphthalin	
528	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Tetrahydroxyridin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin	
529	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Tetrahydroxyridin-1-yl	2-Pyrimidin	
530	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Tetrahydroxyridin-1-yl	2-Chinolin	
531	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-Me-Ph	
532	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2Me, 3-Me-Ph	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	
533	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Homopiperazin-1-yl	5-Tetralin	
534	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
535	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin	
536	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
537	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-Chinolin	
538	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -CH(OH)-CH ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Me-Ph	
539	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -CH(OH)-CH ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Me, 3-Me-Ph	
540	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -CH(OH)-CH ₂	4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	
541	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -CH(OH)-CH ₂	4-Piperidin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin	
542	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -CH(OH)-CH ₂	4-Tetrahydropyridin-1-yl	2-Pyrimidin	
543	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -CH(OH)-CH ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-Chinolin	
544	Me	H	H	/	/	/	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Me-Ph	
545	Me	H	H	/	/	/	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Me, 3-Me-Ph	
546	Me	H	H	/	/	/	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	
547	Me	H	H	/	/	/	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
548	Me	H	H	/	/	/	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin	
549	Me	H	H	/	/	/	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Tetrahydropyridin-1-yl	2-Pyrimidin	
550	Me	H	H	/	/	/	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-Chinolin	
551	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
552	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Me, 3-Me-Ph	
553	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂	4-Tetrahydropyridin-1-yl	2-Pyrimidin	
554	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
555	Me	5-Me	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	
556	Me	5-Me	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
557	Me	5-Me	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
558	Me	5-Me	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
559	Me	5-Me	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
560	Me	5-Me	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Me, 3-Me-Ph	
561	Me	5-Me	H	/	/	/	C ₂	4-Tetrahydropyridin-1-yl	2-Chinolin	

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar
562	Me	5-Me	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-Cl-Ph
563	Me	5-Me	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin
564	Me	5-Me	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin
565	Me	5-Me	H	/	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	2-Pyrimidin
566	Me	5-Me	H	/	/	/	C ₃	4-Tetrahydropyridin-1-yl	2-Me,3Me Ph
567	Me	5-Me	H	/	/	/	C ₃	4-Homopiperazin-1-yl	2-OMe-Naphthalin
568	Me	5-OH	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin
569	Me	6-OMe	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin
570	Me	4-F	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin
571	Me	6-OMe	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin
572	Me	4-CF ₃	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin
573	Me	6-CO ₂ R ⁷	H	/	/	H	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin
574	Me	6-CO ₂ R ⁷	H	/	/	Me	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin
575	Me	4-CN	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin
576	Me	4(-C ₂ -Ph)	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin
577	Me	4[-C ₄ ⁻ (4-Cl)-Ph]	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin
578	Me	4[-C ₂ -(2-OMe)Ph]	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin

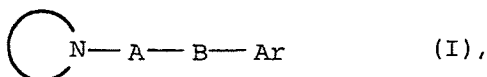
Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar
579	Me	4[C ₂ -(3- CF ₃) Ph]	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin
580	Me	4[C ₂ - (2-Me) Ph]	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin
581	Me	4[C ₂ -(2- NH ₂) Ph]	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin
582	Me	4[C ₂ -(4- NO ₂) Ph]	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin
583	Me	4[C ₂ -(4- OH) Ph]	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin
584	Me	6-NR ⁵ R ⁶	H	Me	H	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin
585	Me	6-NR ⁵ R ⁶	H	CO Me	H	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin
586	Me	6-NR ⁵ R ⁶	H	CO ₂ tBu	H	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin
587	Me	6-NR ⁵ R ⁶	H	H	H	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin
588	Me	6-NR ⁵ R ⁶	H	Piperazin	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin
589	Me	6-NR ⁵ R ⁶	H	Me	H	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin
590	Me	6-NR ⁵ R ⁶	H	CO Ph	H	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin
591	Me	6-NR ⁵ R ⁶	H	CO Me	H	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin
592	Me	6-NR ⁵ R ⁶	H	/	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin
593	Me	6-Pyrrol	H	/	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin
594	Et	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph
595	Et	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	
596	Et	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin	
597	Et	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Me, 3-Me-Ph	

Diese Verbindungen eignen sich für die Behandlung von zentralnervös bedingten Gemütsstörungen wie saisonale affektive Störungen und Dysthymie. Dazu gehören auch Angstzustände wie
 5 generalisierte Angst, Panikanfälle, Soziophobie, Zwangsneurosen und post-traumatische Stress-Symptome, Gedächtnisstörungen einschließlich Demenz, Amnesien und altersbedingter Gedächtnisschwund sowie psychogene Eßstörungen wie Anorexia nervosa und Bulimia nervosa.

10

Es wurde nun gefunden, daß sich Verbindungen der Formel I



15

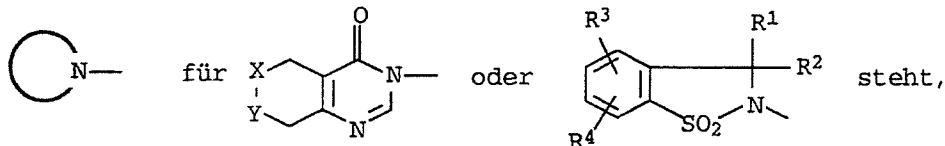
worin

A für verzweigtes oder unverzweigtes (C₁₋₁₀)-Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes (C₂₋₁₀)-Alkylen steht, das wenigstens
 20 eine Gruppe Z umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR⁸, Cyclopropyl, CO₂, CHOH, einer Doppel- oder einer Dreifachbindung,

25 B für 4-Piperidin, 4-Tetrahydro-1,2,3,6 pyridin, 4-Piperazin oder die entsprechenden um eine Methylengruppe vergrößerten Ringverbindungen steht, wobei die Verknüpfung zu A über ein N-Atom von B erfolgt und

30 Ar für Phenyl, das gegebenenfalls durch (C₁₋₆) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, O-(C₁₋₆)-Alkyl verzweigt oder unverzweigt, OH, F, Cl, Br, I, Trifluormethyl, NR²₂, CO₂R², Cyano oder Phenyl substituiert ist, Tetralin, Indan, höherkondensierte Aromaten wie Naphthalin, das gegebenenfalls durch (C₁₋₄) Alkyl
 35 oder O(C₁₋₄) Alkyl substituiert ist, Anthracen oder 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen mit 1 bis 2 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O und N, die noch mit weiteren aromatischen Resten anelliert sein können,

40



45

einer der beiden Reste X, Y für CH₂ und der andere für NR⁹ steht,

R¹, R² unabhängig voneinander für C₁-C₆-Alkyl stehen,

5

R³, R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁₋₆) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, OH, O-(C₁₋₆)-Alkyl verzweigt oder unverzweigt, F, Cl, Br, I, Trifluormethyl, NR⁵R⁶, CO₂R⁷, Nitro, Cyano, Pyrrol, für einen Phenylalkyl C₁-C₄ Rest, der seinerseits am Aromaten durch F, Cl, Br, I, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Cyano oder Nitro substituiert sein kann,

10

R⁵, R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁₋₆) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, C⁶H₅, CO₂tBu, CO-(C₁₋₄)-Alkyl oder zusammen für einen 5- oder 6-gliedrigen Ring, der gegebenenfalls ein zweites N enthält (z.B. Piperazin) stehen,

15

R⁷ für Wasserstoff und (C₁₋₆) Alkyl verzweigt oder unverzweigt steht,

20

R⁸ für Wasserstoff und C₁-C₄ Alkyl steht,

R⁹ für Wasserstoff, (C₁₋₆) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, CO-(C₁₋₄)-Alkyl, CO₂tBu, CO-Aryl und einen Phenylalkyl-C₁-C₄-Rest, der seinerseits am Aromaten durch F, Cl, Br, I, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Cyano oder Nitro substituiert sein kann, steht,

25

sowie deren Salze,

30

zur Herstellung von Medikamenten zur Prophylaxe und Therapie von Neurodegeneration, Hirntrauma und zerebraler Ischämie, insbesondere Schlaganfall, bzw. den durch diese Krankheiten hervorgerufenen Folgeerkrankungen, eignen.

35

Eine erfindungsgemäße Verwendung betrifft auch die Neuroprotektion.

Die Herstellung dieser Pyrimidin-Derivate ist in den eingangs

40 erwähnten Patentschriften beschrieben.

Die Herrichtung als Medikament erfolgt mit einer Verbindung der Formel I oder deren pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalz als Wirkstoff zusammen mit üblichen Träger- und Verdünnungsmitteln.

45

Die erfindungsgemäßen Verwendung kann in üblicher Weise oral oder parenteral, intravenös oder intramuskulär erfolgen.

- Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten
5 sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die
tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 1 und 100 mg/kg Körper-
gewicht bei oraler Gabe und zwischen 0,1 und 10 mg/kg Körper-
gewicht bei parenteraler Gabe.
- 10 Die Medikamente können in gebräuchlichen galenischen Appli-
kationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als
Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees,
Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden
in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit
15 den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füll-
stoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließ-
regulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln,
Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien
und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et. al:
20 Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978).
Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff
normalerweise in einer Menge von 1 bis 99 Gew.-%.

25

30

35

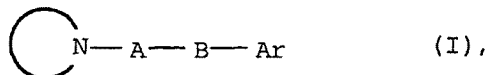
40

45

Patentanspruch

1. Verwendung von Verbindungen der Formel I

5



10 worin

A für verzweigtes oder unverzweigtes (C₁₋₁₀)-Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes (C₂₋₁₀)-Alkylen steht, das wenigstens eine Gruppe Z umfaßt, die ausgewählt ist unter

15

O, S, NR⁸, Cyclopropyl, CO₂, CHOH, einer Doppel- oder einer Dreifachbindung,

20

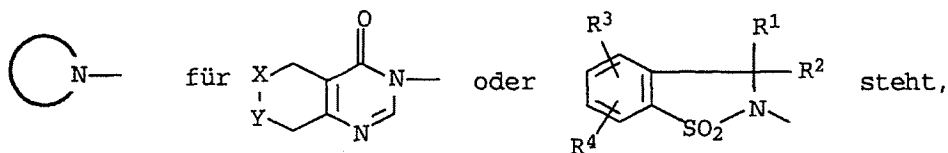
B für 4-Piperidin, 4-Tetrahydro-1,2,3,6 pyridin, 4-Piperazin oder die entsprechenden um eine Methylen-Gruppe vergrößerten Ringverbindungen steht, wobei die Verknüpfung zu A über ein N-Atom von B erfolgt und

25

Ar für Phenyl, das gegebenenfalls durch (C₁₋₆) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, O-(C₁₋₆)-Alkyl verzweigt oder unverzweigt, OH, F, Cl, Br, I, Trifluormethyl, NR²₂, CO₂R², Cyano oder Phenyl substituiert ist, Tetralin, Indan, höherkondensierte Aromaten wie Naphthalin, das gegebenenfalls durch (C₁₋₄) Alkyl oder O(C₁₋₄) Alkyl substituiert ist, Anthracen oder 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen mit 1 bis 2 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O und N, die noch mit weiteren aromatischen Resten anelliert sein können,

30

35



40

einer der beiden Reste X, Y für CH₂ und der andere für NR⁹ steht,

R¹, R² unabhängig voneinander für C₁-C₆-Alkyl stehen,

45

101

- 5 R^3, R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_{1-6}) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, OH, O- (C_{1-6}) -Alkyl verzweigt oder unverzweigt, F, Cl, Br, I, Trifluormethyl, NR^5R^6 , CO_2R^7 , Nitro, Cyano, Pyrrol, für einen Phenylalkyl C_1-C_4 Rest, der seinerseits am Aromaten durch F, Cl, Br, I, C_1-C_4 Alkyl, C_1-C_4 Alkoxy, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Cyano oder Nitro substituiert sein kann, stehen,
- 10 R^5, R^6 unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_{1-6}) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, CPh, CO_2tBu , CO- (C_{1-4}) -Alkyl oder zusammen für einen 5- oder 6-gliedrigen Ring, der gegebenenfalls ein zweites N enthält (z. B. Piperazin) stehen,
- 15 R^7 für Wasserstoff und (C_{1-6}) Alkyl verzweigt oder unverzweigt steht,
- R^8 für Wasserstoff und C_1-C_4 Alkyl steht,
- 20 R^9 für Wasserstoff, (C_{1-6}) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, CO- (C_{1-4}) -Alkyl, CO_2tBu , CO-Aryl und einen Phenylalkyl- C_1-C_4 -Rest, der seinerseits am Aromaten durch F, Cl, Br, I, C_1-C_4 Alkyl, C_1-C_4 Alkoxy, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Cyano oder Nitro substituiert sein kann, steht,
- 25 sowie deren Salze mit pharmakologisch verträglichen Säuren zur Herstellung von Medikamenten zur Prophylaxe und Therapie von zerebraler Ischämie und Schlaganfall.

30

35

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/10275

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/519 A61K31/428 A61K31/454 A61K31/4439 A61K31/496
A61K31/551 A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 360 077 A (TROPONWERKE GMBH & CO KG) 28 March 1990 (1990-03-28) abstract page 2, line 1 -page 3, line 54; claims; examples	1
Y	BIELENBERG, G. W. ET AL: "5-Hydroxytryptamine _{1A} agonists. A new therapeutic principle for stroke treatment" STROKE (DALLAS) (1990), 21(12, SUPPL.), IV-161-IV-163, XP000911082 the whole document	1
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 May 2000

Date of mailing of the international search report

14/06/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoff, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/10275

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 99 20616 A (BACH ALFRED ;BASF AG (DE); DULLWEBER UTA (DE); WICKE KARSTEN (DE);) 29 April 1999 (1999-04-29) cited in the application the whole document	1
P,A	WO 99 21857 A (BACH ALFRED ;BASF AG (DE); DULLWEBER UTA (DE); WICKE KARSTEN (DE);) 6 May 1999 (1999-05-06) cited in the application the whole document	1
A	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US IMUDA, JUNICHI ET AL: "Preparation of heterocyclic compounds as psychotropic agents" retrieved from STN Database accession no. 117:48598 XP002139262 abstract & JP 04 054181 A (MITSUI SEKIYU KAGAKU KOGYO K. K., JAPAN;MITSUI SEIYAKU KOGYO K. K.) 21 February 1992 (1992-02-21)	1
A	DE 36 20 643 A (SANDOZ AG) 22 January 1987 (1987-01-22) the whole document	1
A	F CLAUDI ET AL: "3-'2-(4-Fluorobenzoyl)piperidin-1-yl!ethy l!-5,6,7,8-tetrahydro-4(3H)- quinazolinones: serotonin 5-HT2A receptor antagonists endowed with potent central action" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY.CHIMICA THERAPEUTICA,FR,EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, vol. 32, no. 7/08, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 651-659, XP002095654 ISSN: 0223-5234 the whole document	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/10275

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0360077	A	28-03-1990	DE 3831888 A	29-03-1990
			AT 91623 T	15-08-1993
			AU 619895 B	06-02-1992
			AU 4145689 A	29-03-1990
			CA 1331139 A	02-08-1994
			DE 58904960 D	26-08-1993
			DK 461689 A	21-03-1990
			ES 2058426 T	01-11-1994
			FI 894404 A	21-03-1990
			HU 52699 A, B	28-08-1990
			IE 62697 B	22-02-1995
			IL 91660 A	18-08-1993
			JP 2121935 A	09-05-1990
			JP 2669507 B	29-10-1997
			KR 135307 B	23-04-1998
			KR 149275 B	15-10-1998
			KR 146486 B	17-08-1998
			KR 149274 B	15-10-1998
			PH 26920 A	03-12-1992
			US 4988700 A	29-01-1991
			US 5070102 A	03-12-1991
			US 5155128 A	13-10-1992
			US 5200410 A	06-04-1993
WO 9920616	A	29-04-1999	DE 19746612 A	29-04-1999
			AU 1149799 A	10-05-1999
			HR 980555 A	31-08-1999
WO 9921857	A	06-05-1999	DE 19747063 A	29-04-1999
			AU 9748498 A	17-05-1999
			HR 980554 A	31-08-1999
JP 4054181	A	21-02-1992	NONE	
DE 3620643	A	22-01-1987	AU 5894086 A	24-12-1986
			BE 904945 A	18-12-1986
			CH 668426 A	30-12-1988
			DK 292986 A	23-12-1986
			ES 556363 D	01-04-1988
			ES 8802154 A	16-06-1988
			ES 557723 D	16-03-1988
			ES 8802045 A	01-06-1988
			FI 862644 A	23-12-1986
			FR 2587342 A	20-03-1987
			GB 2177395 A, B	21-01-1987
			GR 861601 A	20-10-1986
			HU 43600 A	30-11-1987
			IT 1203806 B	23-02-1989
			LU 86487 A	13-01-1987
			NL 8601494 A	16-01-1987
			PH 23389 A	26-07-1989
			SE 8602723 A	23-12-1986
			US 4892879 A	09-01-1990
			US 4737500 A	12-04-1988

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 99/10275

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/519 A61K31/428 A61K31/454 A61K31/4439 A61K31/496
A61K31/551 A61P9/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 360 077 A (TROPONWERKE GMBH & CO KG) 28. März 1990 (1990-03-28) Zusammenfassung Seite 2, Zeile 1 -Seite 3, Zeile 54; Ansprüche; Beispiele	1
Y	BIELENBERG, G. W. ET AL: "5-Hydroxytryptamine1A agonists. A new therapeutic principle for stroke treatment" STROKE (DALLAS) (1990), 21(12, SUPPL.), IV-161-IV-163, XP000911082 das ganze Dokument	1

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. Mai 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

14/06/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hoff, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter nationale Aktenzeichen

PCT/EP 99/10275

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,Y	WO 99 20616 A (BACH ALFRED ;BASF AG (DE); DULLWEBER UTA (DE); WICKE KARSTEN (DE);) 29. April 1999 (1999-04-29) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1
P,A	WO 99 21857 A (BACH ALFRED ;BASF AG (DE); DULLWEBER UTA (DE); WICKE KARSTEN (DE);) 6. Mai 1999 (1999-05-06) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1
A	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US IMUDA, JUNICHI ET AL: "Preparation of heterocyclic compounds as psychotropic agents" retrieved from STN Database accession no. 117:48598 XP002139262 Zusammenfassung & JP 04 054181 A (MITSUI SEKIYU KAGAKU KOGYO K. K., JAPAN;MITSUI SEIYAKU KOGYO K. K.) 21. Februar 1992 (1992-02-21)	1
A	DE 36 20 643 A (SANDOZ AG) 22. Januar 1987 (1987-01-22) das ganze Dokument	1
A	F CLAUDI ET AL: "3-(2-(4-Fluorobenzoyl)piperidin-1-yl)ethy l-5,6,7,8-tetrahydro-4(3H)- quinazolinones: serotonin 5-HT2A receptor antagonists endowed with potent central action" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY.CHIMICA THERAPEUTICA,FR,EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, Bd. 32, Nr. 7/08, 1. Januar 1997 (1997-01-01), Seiten 651-659, XP002095654 ISSN: 0223-5234 das ganze Dokument	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 99/10275

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0360077 A	28-03-1990	DE 3831888 A	29-03-1990
		AT 91623 T	15-08-1993
		AU 619895 B	06-02-1992
		AU 4145689 A	29-03-1990
		CA 1331139 A	02-08-1994
		DE 58904960 D	26-08-1993
		DK 461689 A	21-03-1990
		ES 2058426 T	01-11-1994
		FI 894404 A	21-03-1990
		HU 52699 A, B	28-08-1990
		IE 62697 B	22-02-1995
		IL 91660 A	18-08-1993
		JP 2121935 A	09-05-1990
		JP 2669507 B	29-10-1997
		KR 135307 B	23-04-1998
		KR 149275 B	15-10-1998
		KR 146486 B	17-08-1998
		KR 149274 B	15-10-1998
		PH 26920 A	03-12-1992
		US 4988700 A	29-01-1991
		US 5070102 A	03-12-1991
		US 5155128 A	13-10-1992
		US 5200410 A	06-04-1993
WO 9920616 A	29-04-1999	DE 19746612 A	29-04-1999
		AU 1149799 A	10-05-1999
		HR 980555 A	31-08-1999
WO 9921857 A	06-05-1999	DE 19747063 A	29-04-1999
		AU 9748498 A	17-05-1999
		HR 980554 A	31-08-1999
JP 4054181 A	21-02-1992	KEINE	
DE 3620643 A	22-01-1987	AU 5894086 A	24-12-1986
		BE 904945 A	18-12-1986
		CH 668426 A	30-12-1988
		DK 292986 A	23-12-1986
		ES 556363 D	01-04-1988
		ES 8802154 A	16-06-1988
		ES 557723 D	16-03-1988
		ES 8802045 A	01-06-1988
		FI 862644 A	23-12-1986
		FR 2587342 A	20-03-1987
		GB 2177395 A, B	21-01-1987
		GR 861601 A	20-10-1986
		HU 43600 A	30-11-1987
		IT 1203806 B	23-02-1989
		LU 86487 A	13-01-1987
		NL 8601494 A	16-01-1987
		PH 23389 A	26-07-1989
		SE 8602723 A	23-12-1986
		US 4892879 A	09-01-1990
		US 4737500 A	12-04-1988